

Thesis

TUBINGEN

1967¹⁰⁴

REKTUMBIOPSIE ZUM NACHWEIS
DER AMYLOIDOSEN

KLINISCHE UND BIOPTISCHE STUDIE

Erika Busche

9188

LANE MEDICAL LIBRARY OF
STANFORD UNIVERSITY
300 PASTEUR ROAD
PALO ALTO, CALIFORNIA

Aus der Medizinischen Klinik der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr.med.H.E.Bock

REKTUMBIOPSIE ZUM NACHWEIS DER AMYLOIDOSEN

KLINISCHE UND BIOPISCHE STUDIE

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Erika Busche
aus Hannover

Dekan : Professor Dr. F. Lembeck

1. Berichterstatter : Professor Dr.H.P.Missmahl

2. Berichterstatter : Professor Dr.H.E.Bock

Herrn Professor Dr. Missmahl danke ich für
die Überlassung des interessanten Themas und
für seine jederzeit bereitwillig geleistete
Unterstützung.

INHALTSVERZEICHNIS

Einleitung	S. 1
Historisches zur Diagnostik der Amyloidosen	S. 2
Struktur des Amyloid und Einteilung der Amyloidosen	S. 6
Verteilung des Amyloid bei periretikulären und perikollagenen Amyloidosen	S. 8
Der histologische Aufbau der Rektumschleimhaut	S. 9
Periretikuläre Amyloidosen	
Histologische Befunde	S.11
Klinische Befunde	S.23
Beziehungen zwischen klinischen und histologischen Befunden	S.29
Perikollagene Amyloidosen	
Histologische Befunde	S.37
Klinische Befunde	S.39
Beziehungen zwischen klinischen und histologischen Befunden	S.42
Diskussion	S.45
Zusammenfassung	S.60
Patientenverzeichnis	S.61
Literaturverzeichnis	S.69



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Einleitung

Seit 15 Jahren ist mit der polarisationsoptischen Untersuchung kongorotgefärbter histologischer Schnitte eine eindeutige Diagnose generalisierter Amyloidosen möglich. Dabei erwies sich für die histologische Sicherung der Diagnose am Lebenden die Rektumbiopsie im Rahmen der bis dahin üblichen Biopsien (Leber-, Nieren-, Gingiva-, Dünndarmbiopsie) als eine einfache ungefährliche, den Patienten kaum belastende Methode, die gute Resultate ergibt.

Bei Durchmusterung der aus den Rektumbiopsien hergestellten Präparate fiel MISSMAHL auf, daß im Hinblick auf Verteilungsart und abgelagerte Menge des Amyloid in den einzelnen Schichten der Schleimhaut sich unterschiedlich histologische Bilder ergaben.

In der vorliegenden Arbeit sollen die mittels Rektumbiopsie in der Medizinischen Klinik der Universität Tübingen diagnostizierten Amyloidosen in ihrem Krankheitsbild und -verlauf daraufhin untersucht werden, ob sich Beziehungen quantitativer oder qualitativer Art zwischen Klinik und Histologie herstellen lassen.

Insgesamt stand Material von 54 Rektumbiopsien zur Verfügung. Davon waren 24 von der Medizinischen Klinik der Universität Tübingen, die übrigen 30 wurden an Professor MISSMAHL von auswärtigen Kliniken bzw. Krankenhäusern eingesandt. Die in dieser Arbeit verwendeten klinischen Daten wurden, sofern es sich um Patienten der Medizinischen Universitätsklinik Tübingen handelte, aus den Krankenblättern entnommen. Von den auswärtigen Patienten wurden sie durch einen Fragebogen erhoben.

Ich danke allen Chefärzten und Ärzten der betreffenden Kliniken, die durch ihre Mitarbeit diese Zusammenstellung ermöglichten; sie sind im Anschluß an die Patientenkartei angeführt.

Historisches zur Diagnostik der Amyloidosen

Seit mehr als 100 Jahren hat das Problem der Amyloidosen Wissenschaftler vieler Fachrichtungen sowie Kliniker beschäftigt. Die Schwierigkeiten begannen bereits bei der Diagnostik. Das klinische Bild ist außerordentlich vielfältig, einzeln oder nebeneinander finden sich nephrotische, gastrointestinale, neurologische und myokardiopathische Symptome, die allenfalls zur Vermutungsdiagnose einer Amyloidose hinleiten. Bis vor 40 Jahren war der exakte Nachweis einer Amyloidose nur autoptisch möglich.

1922 erkannte BENNHOLD ^{4,5)} die spezifische Affinität des Kongorot zum Amyloid. Er entwickelte die nach ihm benannte Kongorotprobe : intravenös injiziertes Kongorot verschwindet schneller aus dem Serum des Amyloidosekranken als aus dem gesunden Patienten, da es vom Amyloid abgefangen wird. BENNHOLD ⁶⁾ selbst sah schon die Schwierigkeiten in der Beurteilung dieser Reaktion, da Amyloidnephrosen und Nephrosen anderer Genese sich in der Höhe des Kongorotschwundes ~~sich~~ nicht sicher unterscheiden ließen. Auch war bei Kongorotschwundwerten von 40-60% eine Stunde post injectionem eine, wenn auch nicht ausgedehnte Amyloidose möglich (falsch-negative Kongorot - Probe). Spätere Untersucher ^{26, 61, 64)} stellten eine weitere Täuschungsmöglichkeit fest : bei Patienten, die intravital Kongorotschwundwerte von 90 -100 % aufgewiesen hatten, wurde autoptisch kein Amyloid gefunden (falsch-positive Kongorotprobe).

BOCK und MÜLLER^{d)} zeigten 1958, daß eine Abgrenzung der Amyloidnephrose von Nephrosen anderer Genese anhand der photometrischen Bestimmung der Kongorotausscheidung im Urin möglich ist, die bei der Amyloidnephrose wegen der Adsorption des Farbstoffes an das Amyloid niedrigere Werte ergibt.

Wegen der Schwierigkeiten bei der Beurteilung der Kongorotprobe wurde nach anderen Farbstoffen gesucht, die ein ähnliches Verhalten zum Amyloid zeigen, aber sicherere Resultate ergeben. Zudem waren nach Kongorotinjektionen anaphylaktoide Reaktionen beobachtet worden^{e)}, sogar Todesfälle wurden berichtet¹⁾.

Ausgehend von der Beobachtung, daß Evans Blau bei Plasmavolumenbestimmung von Amyloidosekranken irrtümlich hohe Werte ergeben hatte (UNGER, ZUCKERBROD et al.⁶⁹⁾ sowie dem raschen anfänglichen Verschwinden aus dem Serum ebenfalls bei an Amyloidose erkrankten Patienten (DIXON et al.¹⁷⁾ untersuchten JARNUM und LARSEN^{34,35)} 1960 und 1965 diesen Farbstoff auf seine Verwendbarkeit in der Amyloiddiagnostik. Sie prüften den Evans-Blau-Schwund bei bioptisch gesicherten Amyloidosen. In bezug auf die Genauigkeit der Reaktion zeigte das Evans Blau keine Verbesserung gegenüber dem Kongorot, jedoch traten keine Nebenerscheinungen auf. Von anderen Untersuchern (CathCART und COHEN¹²⁾ wurde dagegen bei sechs bioptisch gesicherten Amyloidosen nur in einem Fall ein deutlicher Farbstoffschwund festgestellt.

Wegen dieser Unsicherheit im Aussagewert beider Farbstoffteste sowie der möglichen Toxizität des Kongorot ist in letzter Zeit der histologische Nachweis des Amyloid im bioptisch gewonnenen Gewebe an ihre Stelle getreten. Damit ist die Diagnose der Amyloidose an eine Färbemethode gebunden, die ganz spezifisch und zuverlässig nur das Amyloid anfärbt.

BENNHOLD⁵⁾ hatte 1922 die Affinität des Kongorot zum

Amyloid nicht nur im sozusagen "funktionellen" Kongorot-test verwandt, sondern auch eine neue Färbemethode des histologischen Schnittes mit Kongorot entwickelt. Diese Färbung war den bis dahin üblichen, die launisch waren und keine Dauerpräparate ergaben, eindeutig überlegen und ermöglichte erst die heutige bioptische Diagnostik.

Mit der Einführung der Polarisationsmikroskopie konnte der Amyloidnachweis weiter verfeinert werden. DIVRY ¹⁶) beschrieb 1927 erstmals die Doppelbrechung am Amyloid, die er bei der Untersuchung der Plaques séniles im Gehirn sah. Er beobachtete auch schon die Zunahme der Anisotropie und das Auftreten einer anomalen grünen Polarisationsfarbe nach Anfärbung der Präparate mit Kongorot. Er sowie andere Untersucher glaubten (ROMHANYI ⁵⁴, HORTA ⁵¹) aus diesem Phänomen auf eine kristalloide Struktur der im Gehirn abgelagerten Amyloidsubstanz schließen zu können.

In eingehenden Untersuchungen von Amyloidablagerungen verschiedensten Ursprungs (sekundäres Amyloid, Paramyloid, experimentelles Mäuseamyloid, Drusenamyloid des Gehirns) sahen MISSMAHL und HARTWIG ⁴⁸ und MISSMAHL ^{41,42}) die Doppelbrechung bei Färbung mit Kongorot immer in einer völlig spezifischen grünen, bei Färbung mit polychromen Methylenblau in einer ebenso spezifischen roten Polarisationsfarbe aufleuchten. Auf diese Weise konnten kleinste im Hellfeld noch nicht sichtbare Amyloidablagerungen nachgewiesen werden (MISSMAHL ⁴⁵).

Als Biopsiematerial zum Nachweis einer Amyloidose dienten bis heute die verschiedensten bioptisch zugänglichen Gewebe und Organe: Leber (STAUFFER et al. ⁶³), Niere (BLUM und SOHAR ⁷ u.a.), Dünndarmschleimhaut (GREEN et al. ²⁵), Gingiva (TRIEGER, COHEN und CALKINS ⁶⁸), Haut (COELHO und PIMENTEL ¹³). Ausgehend von der Beobachtung, daß bei Familiärem Mittelmeerfieber der Magen-Darmtrakt fast regelmäßig von Amyloid befallen wird, begannen GAFNI und SOHAR ²⁰) 1960 die Biopsie

von Rektumschleimhaut zur Sicherung dieser Diagnose heranzuziehen. 1962 stellten BLUM und SOHAR.⁷⁾ 88 Fälle von Amyloidose zusammen, die mittels Biopsien verschiedener Organe diagnostiziert worden waren. Dabei ergaben sich die folgenden positiven Befunde: Leber 48 %, Gingiva 19 %, Niere 87 %, Rektum 75 %. Der Amyloidnachweis konnte an diesem Material durch Betrachtung der kongorotgefärbten Schnitte im polarisierten Licht durch MISSMAHL häufiger und eindeutiger geführt werden, als mit den früher üblichen Methoden.

MISSMAHL zeigte 1963⁴⁵⁾ und 1964⁴⁶⁾, daß sich mittels Rektumbiopsien periretikuläre und perikollagene Amyloidosen unter dem Polarisationsmikroskop eindeutig und sicher differenzieren lassen. 1963 untersuchten SCHOLTEN, VEEGER et al.⁵⁹⁾ den Wert verschiedener Biopsiemethoden an 22 Fällen von Amyloidose. Sie bezeichneten die Rektumbiopsie als einfachste und effektivste Methode. In bezug auf den Prozentsatz an positiven Ergebnissen wurde sie von der Nierenbiopsie übertroffen, die die obengenannten Untersucher als einen nicht ungefährlichen Eingriff für die Routinediagnostik ablehnen.

KYLE, SPENCER und DAHLIN³⁶⁾ verglichen ebenfalls den Wert verschiedener Biopsien bei 20 Fällen von primärer systematisierter Amyloidose. In der Rektumschleimhaut fand sich in 17 Präparaten ein amyloidpositiver Befund, bei zwei Präparaten war keine Submucosa miterfasst worden, ein Präparat war fraglich negativ.

SENN, HEILIGER et al.⁶²⁾ kommen 1966 nach Zusammenstellung der Ergebnisse anderer Untersucher und eigenen biopsischen Untersuchungen an 12 Fällen von Amyloidose zu folgendem Urteil über den Wert der Rektumbiopsie: " Sowohl die Gefährlosigkeit des Eingriffes wie die Wahrscheinlichkeit eines positiven Resultates (zu ergänzen: unter Anwendung verfeinerter Nachweismethoden, d.h. Untersuchung im polarisierten Licht) bei generalisierten Amyloidosen lassen diesen unter Sicht zugänglichen Darmabschnitt als Biopsieort erster Wahl erscheinen ".

Struktur des Amyloid und Einteilung der Amyloidosen .

Mit der Entdeckung der Doppelbrechung in der Amyloidsubstanz war die vom lichtmikroskopischen Bild her entstandene Vorstellung, daß es sich um eine strukturlose, amorphe Masse handele, nicht mehr aufrechtzuerhalten. MISSMAHL und HARTWIG⁴⁸⁾ zeigten, daß der Doppelbrechung maskierte Fasern zugrunde liegen. Die feinfibrilläre Struktur des Amyloid wurde durch elektronenoptische Untersuchungen (COHEN und CALKINS¹⁴⁾, CAESAR¹¹⁾ bestätigt. Sie wird heute allgemein anerkannt. Da sich das Amyloid an den verschiedenen vorgebildeten Fasern, reticuläre, kollagene, Gliafasern, niederschlägt (MISSMAHL⁴⁴⁾, war auf dieser pathologisch-histologischen Basis eine neue Klassifizierung der Amyloidosen möglich.

Die Begriffe der Paramyloidose und der typischen Amyloidose bzw. der primären und der sekundären Amyloidose wurden bisher in unterschiedlichem, einander teilweise widersprechendem Sinne gebraucht. So wird unter typischer oder sekundärer Amyloidose sowohl die Abhängigkeit von einer Grundkrankheit (Tuberculose, Lues, chronische Entzündungen) als auch die "typische" Verteilung des Amyloid im Körper verstanden. Dabei sollen vorwiegend Leber, Milz, Nieren und Nebennieren befallen sein. Die primäre oder Paramyloidose soll dagegen ohne erkennbare Grundkrankheit auftreten, und das Amyloid befällt dabei "atypische" Organe wie Herz, glatte und gestreifte Muskulatur und periphere Nerven. Die Schwierigkeiten dieser Klassifizierung lassen sich aus den Fällen ersehen, in denen Amyloid in "typischer" Verteilung, aber ohne Grundkrankheit auftritt, sowie der "atypischen" Verteilung beim Plasmocytom. Außerdem kommen bei den genetisch bedingten Amyloidosen sowohl "atypische" -wie es der Forderung als einer primären ohne vorausgegangene chronische Entzündung entstandenen Amyloidose entspricht- als auch "typische", einer sekundären Amyloidose entsprechende Verteilung vor. Zudem zeigt die Tatsache, daß

sowohl bei "typischen" Amyloidosen wie bei Paramyloidosen Amyloid in der Rektumschleimhaut nachgewiesen werden kann, daß beide Formen generalisiert auftreten und nicht an bestimmte Organe gebunden sind.

MISSMAHL ⁴⁴⁾ zeigte nun 1959, daß das eigentliche Merkmal der "typischen" Amyloidosen nicht der Befall bestimmter Organe ist, sondern der Beginn der Erkrankung an den in allen diesen Organen vorhandenen retikulären Fasern. Als retikuläre Fasern wurden diejenigen Fasern bezeichnet, die gerichtet eingelagertes Lipoid enthalten (MISSMAHL ⁴³⁾). Bei den sogenannten "atypischen" Amyloidosen fanden sich dagegen doppelbrechende Strukturen im Amyloid, die nach Lage und Form den kollagenen Fasern entsprachen. Ebenso wie dem eigentlichen Bindegewebe kann sich nach MISSMAHL und HARTWIG ⁴⁹⁾ Amyloid auch in Gliafasern einlagern. MISSMAHL unterscheidet daher Amyloidosen mit Beginn an den retikulären Fasern -periretikuläre Amyloidosen- solche mit Beginn an den kollagenen Fasern -perikollagene Amyloidosen-, und schließlich Amyloidosen mit Beginn an den Gliafasern.

Die von MISSMAHL erstmals hervorgehobenen engen Beziehungen zwischen den verschiedenen Bindegewebsfasern und dem Amyloid wurden in neuester Zeit auch elektronenmikroskopisch bestätigt. So hat HASHIMOTO ²⁷⁾ ausgezeichnete Bilder veröffentlicht, in welchen das Amyloid beim Lichen amyloidosus eng den kollagenen Fasern anliegt. JANIGAN ³³⁾ konnte mittels einer bis dahin unbekannten Reinigung des Amyloid in der Leber die Abhängigkeit dieser Substanz von den retikulären Fasern phasenoptisch nachweisen. Er hebt in seiner Arbeit hervor, daß damit die polarisationsoptischen Befunde von MISSMAHL bestätigt werden.

Es wurde späterhin gezeigt (HELLER, MISSMAHL, SOHAR und GAFNI ²¹⁾), daß bei allen damals beobachteten Fällen und

periretikulär oder perikollagen liegt. Jede der beiden Gruppen hat zwei Untergruppen : primär oder sekundär, abhängig davon, ob eine erkennbare Grundkrankheit besteht. Die primären Amyloidosen, seien sie periretikulär oder perikollagen, werden weiter unterteilt in genetisch bedingte und idiopathische Formen. Damit kann folgendes Schema zur Einteilung der Amyloidosen aufgestellt werden (HELLER, MISSMAHL, GAFNI und SOHAR ²²⁾ :

	Periretikulär	Perikollagen
Vererbt	Familiäres Mittelmeerfieber	Vererbte myokardiopathische Amyloidose
	Febrile Urtikaria, Taubheit und Amyloidose	Vererbte neuropathische Amyloidose (untere Extremitäten)
		Vererbte neuropathische Amyloidose (obere Extremitäten)
Erworben	Sekundäre Amyloidose nach chronischen Entzündungen	Sekundäre Amyloidose bei Myelom
Idiopathisch	Primäre Amyloidose mit "typischer" Verteilung (nephropathisch)	"Klassische" primäre Amyloidose (neuropathisch oder myokardiopathisch)
		Lokalisierte Amyloidose

Verteilung des Amyloid bei periretikulären und perikollagenen Amyloidosen ²²⁾.

Die periretikuläre Amyloidose ist vorwiegend eine Krankheit der kleinen Arterien, der Arteriolen sowie kapillärer Strukturen (einschließlich Sinusoide) und weniger der kleinen Venen. Die Amyloidablagerung in den Arterien und Arteriolen beginnt zentral in der Intima und schreitet zur Media hin fort, in den Venen findet sich meist nur wenig Amyloid subendothelial. Parenchymatöses Gewebe wird sekundär durch abgelagerte Amyloidmassen verdrängt, da es durch ausgedehnten Kapillarbefall zum Parenchymschwund kommt.

Die hiervon betroffenen Organe entsprechen vorwiegend, doch nicht ausschließlich, den Lokalisationen der sogenannten "typischen" Amyloidose.

Die perikollagene Amyloidose befällt dagegen vorwiegend das die Gefäße als Adventitia umgebende Bindegewebe, das bindegewebige Stroma verschiedener Organe, die Sarkolemmen aller Arten von Muskelzellen und die Neurilemmen. Die Amyloidablagerung um die Gefäße beginnt peripher und schreitet gegen die Media hin fort, dabei sind Arterien und Venen in gleicher Weise betroffen. Die Lokalisation der von der perikollagenen Amyloidose befallenen Organe entspricht vorwiegend, doch auch nicht ausschließlich der sogenannten "atypischen" Amyloidose oder Paramyloidose.

Die Rektumbiopsie, die in den einzelnen Schleimhautschichten Kapillaren, Arteriolen, Venen, glatte Muskulatur und Bindegewebe enthält, erlaubt daher aus dem jeweils vorliegenden Typ der Ablagerung die Diagnose periretikuläre oder perikollagene Amyloidose eindeutig zu stellen (MISSEMAHL ⁴⁵).

Der histologische Aufbau der Rektumschleimhaut

Die Rektumschleimhaut ist nach dem allgemeinen Bauplan der Schleimhäute aufgebaut. Vom Lumen ausgehend folgen aufeinander (BARGMANN ²): die Tunica mucosa, bestehend aus Epithel-
lage und einer als Tunica propria bezeichneten Bindegewebs-
schicht. Daran schließt die Lamina muscularis mucosae an,
die aus spindelförmigen, glatten Muskelzellen besteht, es folgt
die Tunica submucosa, eine locker gefügte gefäßreiche Binde-
gewebslage. Diese Schichten sollten bei der regelrechten
Rektumbiopsie erfasst werden. Die Tunica muscularis, bestehend
aus Stratum circulare und longitudinale, bildet die Muskel-
schicht und wird außen von Serosa überzogen.

Unter dem Gesichtspunkt der Amyloidablagerung interessiert vor allem die Gefäßarchitektonik der Rektumschleimhaut. In der einschlägigen Literatur habe ich keine näheren Angaben für das Rektum finden können, ich berichte daher von Ergebnissen an Durchströmungsversuchen des Duodenum (LAY, PICHLMAIR ³⁷). Im Schleimhautniveau sind keine wesentlichen Abweichungen von dem Grundplan des gesamten Verdauungstraktes zu erwarten.

Die zuführende Mesenterialarterie verläuft eine kurze Strecke unterhalb der Serosa, tritt durch das Stratum longitudinale und verzweigt sich zwischen diesem und dem Stratum circulare. Ein Ast der Arterie erreicht durch das Stratum circulare die Submucosa, er soll die Hauptmasse des Blutes führen. Hier kommt es zur Aufzweigung in zahlreiche Arteriolen, die geschlängelt innerhalb der Submucosa verlaufen und in radiärer Richtung zur Lamina muscularis mucosae hinziehen. Sie durchbrechen die Lamina muscularis mucosae und bilden in der Tunica mucosa zwei Kapillarnetze, das eine liegt flächig auf der mucosa-nahen Seite der Muscularis mucosae, das andere bildet ein unregelmäßiges Gitter um die Schleimhautkrypten. Eine Arteriole versorgt den Mucosabereich von etwa drei bis sechs Krypten (eigene Beobachtung). Der Rückfluß des Blutes erfolgt über analog angeordnete, aber zahlreichere kleine Venen, die großlumiger sind als die Arteriolen. Die Lamina muscularis mucosae wird ebenfalls wieder in radiärer Richtung durchbrochen.

Die Gefäße verteilen sich also wie folgt: in der Mucosa zwischen den Krypten Kapillaren, oberhalb der Muscularis mucosae Kapillaren, Arteriolen und kleine Venen, und in der Submucosa reichlich Arteriolen, im histologischen Schnitt wegen der Schlängelung häufig in mehreren Anschnitten getroffen, Venen und eventuell kleine Arterien. Außerdem finden sich in der Rektumschleimhaut zahlreiche lymphatische Solitärfollikel (BARGMANN ³⁾, die entweder nur im Bereich der Mucosa liegen oder die Muscularis mucosae durchbrechen und bis in die Submucosa hinabreichen. Die Blutversorgung erfolgt durch eine zuführende Arteriole.

Bei generalisierten Amyloidosen mit Ablagerungen im Rektum sind folgende Strukturen vom Amyloid befallen : bei dem periretikulären Typ die Kapillaren im Bereich der Mucosa, Kapillaren und Arteriolen oberhalb der Muscularis mucosae und Arteriolen und kleine Arterien in der Submucosa, die Venen sind nicht bis leicht betroffen. Die Muscularis mucosae selber und das Bindegewebe bleiben frei. Dabei ist der Amyloidbefall im einzelnen eher lokalisiert, d.h. die Kapillaren und Arteriolen sind in einem gewissen Prozentsatz deutlich befallen, sie leuchten nach Kongorotfärbung im polarisierten Licht intensiv grün auf, die übrigen sind frei.

Bei dem perikollagenen Typ ist das Bindegewebe innerhalb der Mucosa und in der Submucosa sowie das perivaskuläre Bindegewebe von Arteriolen und Venen betroffen. Dabei sind meist alle Gefäße gleichmäßig befallen, doch bei den verschiedenen Fällen in unterschiedlicher Stärke, das Amyloid leuchtet gelb-grün bis intensiv grün auf. Amyloid lagert sich außerdem in den Sarkomellen der Muscularis mucosae ab. Die Kapillaren bleiben frei.

PERIRETIKULÄRE AMYLOIDOSEN

Histologische Befunde

Ich untersuchte die histologischen Präparate der Rektumbiopsien von 42-Patienten mit periretikulärer Amyloidose aus einem Zeitraum von knapp vier Jahren (Frühjahr 1963 bis Ende 1966). Sechszehn Patienten lagen in der Medizinischen Klinik der Universität Tübingen, von sechsundzwanzig Patienten wurde Rektumbiopsiematerial aus auswärtigen Kliniken zur histologischen Untersuchung an Professor MISSMAHL eingesandt.

Durchführung der Rektumbiopsie in der Medizinischen Klinik der Universität Tübingen :

Das Rektoskop wird 5 - 15 cm tief eingeführt. Hier werden mit der Probeexzisionszange zwei bis drei gut linsengroße

Stückchen Schleimhaut entnommen.

Das gewonnene Gewebe wie das zugeschickte Biopsiematerial werden folgendermaßen weiterverarbeitet :

Nach Fixierung in 4%iger Formalin-Lösung werden 10 Mikron dicke Gefrier- oder Paraffinschnitte hergestellt.

Färbung der Schnitte : zunächst Kernfärbung mit Hämalaun in der üblichen Weise. Hierbei ist zu beachten, daß die Schnitte gut gewässert werden. Im Anschluß daran zehn Sekunden bis eine Minute 0,5%ige Kongorotlösung. Entwässerung der Schnitte in der aufsteigenden Alkoholreihe. Eindeckung der Schnitte in Caedax

Die so hergestellten Präparate untersuchte ich mit dem Polarisationsmikroskop (Leitz) bei 18-facher, 30-facher und 75-facher Vergrößerung. Ich fertigte einen Stempel an, der die unter dem Gesichtspunkt der Amyloidablagerung wesentlichen Elemente der Rektumschleimhaut schematisiert darstellt: Mucosa mit Kapillaren zwischen den Schleimhautkrypten und Arteriolen oberhalb der Muscularis mucosae, die Muscularis mucosae selbst mit spindelförmigen, glatten Muskelzellen, und die Submucosa mit Arteriolen und Bindegewebszügen. Außerdem zeichnete ich zwei Lymphfollikel ein, nachdem typischen Sitz einmal in der Mucosa, einmal die Muscularis mucosae durchbrechend und in die Submucosa hinabreichend, sowie die zuführende Arteriole. Ich vermerkte jeweils, ob Lymphfollikel in der entnommenen Schleimhaut miterfasst wurden und wo sie lokalisiert waren. In dieses Schema trug ich die Amyloidablagerungen ihrem Sitz entsprechend ein. Die typischen Stellen der periretikulären Amyloidablagerungen im Rektum sind in Abbildung 1 eingezeichnet.



Abb. 1: typische Stellen der perireticulären Amyloidablagerungen in der Rektumschleimhaut.
Das Amyloid ist durch Schraffierung gekennzeichnet.

Das Ausmaß der Ablagerung teilte ich folgendermaßen ein :

negativ (o): kein Amyloid nachweisbar ;

einfach positiv (+): eindeutig Amyloid nachweisbar, bis 25% der Arteriolen oder Kapillaren befallen ;

zweifach positiv (++) : bis 50% der Arteriolen oder Kapillaren befallen ;

dreifach positiv (+++) : bis 100 % der Arteriolen oder Kapillaren befallen.

Sarkolemmen und Bindegewebe waren immer frei von Amyloid.

Ich ordnete die einzelnen Präparate nach dem Ausmaß des Amyloidbefalls in den einzelnen Schleimhautschichten. Bei Fällen mit Verlaufsserien von Rektumbiopsien nahm ich bei divergierenden Befunden das Anfangspräparat.

Amyloid-Befall der Kapillaren

In zwanzig Präparaten sind die Kapillaren völlig frei von Amyloid. Dabei ist in vier Fällen lediglich wenig Amyloid in den Arteriolen der Submucosa, aber kein Amyloid in den Arteriolen der Mucosa nachzuweisen. In einem dieser Fälle findet sich Amyloid nur in der zuführenden Arteriole eines submucösen Lymphfollikels. In den übrigen Präparaten sind die Arteriolen der Mucosa und Submucosa leicht (+) bis mäßig (++) betroffen. Einmal wird bei ausreichend vorhandener Submucosa Amyloid nur in wenigen Arteriolen der Mucosa angetroffen. In diesem letzteren Fall fand sich kein Lymphfollikel in der Submucosa.

Bei acht Fällen mit leichtem (+) Befall der Kapillaren sind die Arteriolen immer mitbetroffen, und zwar die der Mucosa im allgemeinen stärker als die der Submucosa.

Ein mäßiger (++) Kapillarbefall findet sich achtmal, dabei ist in zwei Fällen in den Arteriolen weniger Amyloid abgelagert als in den Kapillaren, bei den übrigen entspricht das Ausmaß der Ablagerung dem der Kapillaren oder übertrifft ihn.

In den restlichen sechs Fällen sind die Kapillaren massiv (+++) betroffen, stellenweise leuchtet die obere Hälfte der Mucosa insgesamt im polarisiertem Licht intensiv grün auf. Unter diesen Präparaten zeigt ein Fall eindeutig kein Amyloid in der Submucosa, die Mucosaarteriolen sind leicht (+) befallen. Ein weiterer Schnitt enthält nur wenig Amyloid in den Arteriolen der Mucosa, Submucosa wurde nicht erfasst. Ansonsten (viermal) entspricht der Arteriolenbefall dem der Kapillaren oder ist mäßig stark (++) ausgeprägt. Ein alleiniger Kapillarbefall wurde nicht beobachtet.

Eine Übersicht über diese Befunde gibt Tabelle 1.

Amyloidbefall der Kapillaren

o: 2o Fälle		+: 8 Fälle		++: 8 Fälle		+++: 6 Fälle	
Arteriolen in Mucosa	Submuc.	Arteriolen in Mucosa	Submuc.	Arteriolen in Mucosa	Submuc.	Arteriolen in Mucosa	Submuc.
o	+	+	+	+	+	+	o
o	+	+	+	+	+	+	?
o	+	+	?	+	?	++	++
o	+	++	+	++	?	+++	++
+	o	++	+	++	+	+++	+++
+	?	+++	+	+++	+	+++	+++
+	?	+++	+	+++	+++		
+	+	+++	+++	+++	+++		
+	+						
+	+						
+	+						
+	++						
++	+						
++	+						
++	+						
++	++						
++	++						
++	+++						
+++	?						

Tabelle 1: Amyloid der Arteriolen bei verschieden starkem Befall der Kapillaren.

Amyloid-Befall der Gefäße der Mucosa

Über die Ablagerung des Amyloid in den Mucosagefäßen oberhalb der Muscularis mucosae sind definitive Aussagen, ob es sich dabei um Kapillaren oder um Arteriolen handelt, schwieriger, da durch die Amyloidablagerung die Gefäßwände verändert und verbreitert werden. Außerdem werden durch das Amyloid die für die Arteriolen typischen Muskelfasern verdrängt.

Zwischen den Schleimhautkrypten verlaufen verzweigte, ausgedehnte Kapillarnetze (siehe Seite 10), in der Submucosa finden sich vor allem geschlängelte Arteriolen, doch in diesem Schleimhautbereich ziehen nebeneinander Arteriolen und ein wesentlich kleineres Kapillarnetz. Eingehendere Schlüsse über vorwiegende Ausprägung der Amyloidose an Kapillaren oder Arteriolen sollten daher eher aus den Befunden der "Kapillarschicht" und der Submucosa gezogen werden. Mit gewisser Einschränkung läßt sich jedoch sagen, daß bei leichter bis mäßiger Amyloidablagerung vorwiegend die Arteriolen betroffen zu sein scheinen, während bei massivem Befall meist die Kapillaren miteinbezogen sind.

In vier Fällen läßt sich kein Amyloid in den Gefäßen der unteren Mucosa nachweisen, in der Submucosa leichter Befall der Arteriolen, die Kapillaren bleiben ebenfalls frei.

Geringe (+) Amyloideinlagerungen finden sich an siebzehn Präparaten in den Mucosagefäßen, dabei sind die Kapillaren zur Hälfte völlig frei, die Arteriolen der Submucosa dieser Schnitte zeigen leichte Ablagerungen, sonst sind die Kapillaren leicht bis massiv (zweimal) befallen. Die Submucosa ist zweimal leer, einmal deutlich stärker betroffen als die Mucosa, ansonsten der Mucosa etwa entsprechend.

In elf Réktumbiopsien sind die Ablagerungen in den Mucosagefäßen mäßig stark (++) ausgeprägt, die Submucosagefäße sind immer mitgeteilt in wechselndem Ausmaß, eher weniger, die Kapillaren bleiben zur Hälfte frei.

Bei massivem (++) Befall der Mucosa in zehn Fällen findet sich vermehrt Amyloid auch in der Submucosa, die Kapillaren der Mucosa sind bis auf ein Präparat in wechselndem Ausmaß mitbeteiligt. Von diesem Befund ausgehend glaube ich, wie oben erwähnt, schließen zu können, daß bei massivem Befall der Gefäße oberhalb der Lamina muscularis mucosae die Kapillaren fast immer mitbetroffen sein werden.

Eine Übersicht über diese Befunde gibt Tabelle 2.

Amyloidbefall der Gefäße der Mucosa

o: 4 Fälle		+: 17 Fälle		++: 11 Fälle		+++: 10 Fälle	
Kapil. Mucosa	Arter. Submuc.	Kapil. Mucosa	Arter. Submuc.	Kapil. Mucosa	Arter. Submuc.	Kapil. Mucosa	Arter. Submuc.
o	+	o	o	o	+	o	?
o	+	o	+	o	+	+	+
o	+	o	+	o	+	+	+
o	+	o	+	o	++	+	+++
		o	+	o	++	++	+
		o	+	o	+++	++	+++
		o	++	+	+	++	+++
		o	?	+	+	+++	++
		o	?	++	+	+++	+++
		+	+	++	?	+++	+++
		+	+	+++	++		
		+	?				
		++	+				
		++	+				
		++	?				
		+++	o				
		+++	?				

Tabelle 2 : Amyloid der Kapillaren und der Arteriolen der Submucosa bei verschieden starkem Befall der Gefäße der Mucosa.

Amyloid-Befall der Arteriolen der Submucosa

Hier lassen sich Aussagen über fünfunddreißig Präparate machen, da bei sieben Rektumbiopsien keine oder nicht genügend Submucosa erfasst wurde.

In zwei Rektumbiopsien findet sich bei ausreichend vorhandener Submucosa kein Amyloid in den erfassten Arteriolen. In dem einen Fall sind die Kapillaren massiv, in dem anderen überhaupt nicht beteiligt, die Gefäße der unteren Mucosaabschnitte zeigen leichte Amyloidablagerungen.

In zweiundzwanzig Fällen läßt sich ein leichter (+) Befall der Arteriolen der Submucosa nachweisen, der bei vier Fällen überhaupt die einzige Amyloidlokalisation darstellt. Die Kapillaren sind zur Hälfte frei, die andere Hälfte ist leicht bis mäßig befallen. In neun Präparaten sind die Amyloideinlagerungen in die Mucosagefäße ausgeprägter als in den submucösen Arteriolen.

Bei mäßiger (++) Amyloideinlagerung in die Submucosa in fünf Fällen nimmt der Amyloidbefall der Kapillaren zu, nur in einem Fall bleiben die Kapillaren frei. Die unteren Mucosagefäße sind immer beteiligt, einmal überwiegt der massive Befall der Mucosa den der Submucosa, hier sind die Kapillaren gleichermaßen ausgeprägt betroffen.

Ein massiver (+++) Befall der submucösen Arteriolen in sechs Rektumbiopsien geht stets mit deutlichem Befall auch in den Mucosagefäßen einher. Die Kapillaren sind in einem Präparat amyloidfrei und zeigen nur in zwei Präparaten einen so ausgeprägten Befund wie die Arteriolen der Mucosa und Submucosa.

Eine Übersicht über diese Befunde gibt Tabelle 3.

Zusammenfassend läßt sich feststellen :

Die Amyloidablagerung beginnt vorwiegend in den Arteriolen der Submucosa. Häufig werden gleichzeitig die Arteriolen der Mucosa mitbetroffen, in Ausnahmefällen beginnt die Amyloidose

Amyloidbefall der Arteriolen der Submucosa

o: 2 Fälle		+: 22 Fälle		++: 5 Fälle		+++: 6 Fälle	
Mucosa		Mucosa		Mucosa		Mucosa	
Kapil.	Arter.	Kapil.	Arter.	Kapil.	Arter.	Kapil.	Arter.
o	+	o	o	o	+	o	++
+++	+	o	o	o	++	+	+++
		o	o	o	++	++	+++
		o	o	+++	++	++	+++
		o	+	+++	+++	+++	+++
		o	+			+++	+++
		o	+				
		o	+				
		o	++				
		o	++				
		o	++				
		+	+				
		+	+				
		+	++				
		+	++				
		+	+++				
		+	+++				
		++	+				
		++	+				
		++	++				
		++	+++				

Tabelle 3: Amyloid der Kapillaren und der Gefäße der Mucosa bei verschieden starkem Befall der Arteriolen der Submucosa.

in diesen Gefäßen. Ein ausschließlicher Kapillarbefall wurde nicht beobachtet, in einem Fall fand sich bei massivem Kapillaramyloid wenig Amyloid in den Arteriolen der Mucosa, die Submucosa war frei. Mit zunehmender Ausprägung der Amyloidablagerungen (quantitativ, nicht zeitlich betrachtet) zeigen sich fortschreitend die Gefäße aller Schichten der Rektumschleimhaut ergriffen, am stärksten die der Mucosa oberhalb der Muscularis mucosae. Bei mäßigem bis ausgeprägtem Amyloidbefund in der Submucosa bleiben in vier von elf Rektumbiopsien die Kapillaren frei.

Verlaufskontrollen der Amyloidose mittels mehrerer Rektumbiopsien

Bei neun Patienten wurden in Abständen mehrere Rektumbiopsien durchgeführt.

Patient Am., W.: Bei der ersten Biopsie fand sich Befall der Arteriolen in Mucosa und Submucosa, die Kapillaren waren frei. In der Folgezeit, einem Zeitraum von einem halben Jahr, nahmen die Amyloidablagerungen zu, auch die Kapillaren waren jetzt betroffen. Anschließend an therapeutische Maßnahmen kam es innerhalb eines weiteren Jahres zur Ver-
ringerung der Amyloideseablagerungen in den Arteriolen und Kapillaren der Mucosa. Bei diesem Patienten waren in der Submucosa fast nur die zu den Lymphfollikeln führenden Arteriolen reichlich mit Amyloid beladen. Dieser Zustand blieb unverändert.

Patient La., H.: In der ersten Biopsie war eine zu einem Lymphfollikel führende Arteriole in der Submucosa in mehreren Anschnitten amyloidhaltig, Die übrige Schleimhaut war frei von Amyloid. Ein Vierteljahr später hatte sich Amyloid auch in anderen Arteriolen der Submucosa sowie der Mucosa abgelagert, die Kapillaren blieben frei.

Patient Sch., G.: Anfänglich waren die Lymphfollikelarteriolen je eines mucösen und eines submucösen Solitär-follikels amyloidhaltig. Innerhalb von fünf Monaten kam es zur weiteren Amyloideinlagerung in die Arteriolen der Submucosa. Die Kapillaren blieben frei.

Patient Kn., R.: Nachdem in der ersten Rektumbiopsie mehrere Arteriolen der Mucosa und weniger auch der Submucosa Amyloid enthalten hatten, nahmen die Ablagerungen innerhalb von zwei Jahren so zu, daß bei Kontrolle fast sämtliche Arteriolen sich befallen zeigten, auch die Kapillaren waren deutlich (++) amyloidpositiv.

Patient Re., Ae.: Ein mäßiger Kapillarbefall überwog anfänglich den leichteren der Arteriolen. Innerhalb von fünf Monaten vermehrten sich geringfügig die Amyloideinlagerungen in die Arteriolen der Mucosa.

Patient Br., F.: In der ersten Rektumbiopsie waren Kapillaren und Arteriolen der Mucosa mäßig (++) mit Amyloid befallen, die Arteriolen der Submucosa waren leicht betroffen. Der Patient verstarb nach einem halben Jahr. In der autoptisch entnommenen Rektumschleimhaut zeigten jetzt die Kapillaren und Arteriolen der Mucosa einen exzessiven Amyloidbefall, auch in der Submucosa fand sich eine eindeutige Zunahme (++).

Patient Ma., P.: Bei diesem Patienten konnte das histologische Bild während drei Jahren in sieben Rektumbiopsien verfolgt werden. Anfänglich bestand ein leichter Amyloidbefall der Kapillaren, ein stärker ausgeprägter der Arteriolen in der Mucosa und ein geringerer der Submucosa. In den Kapillaren nahm das Amyloid im Laufe zweier Jahre ab und in den Arteriolen, vor allem der Submucosa, zu. In der letzten Biopsie erschienen die Kapillaren von Amyloid frei, die Arteriolen der Submucosa waren mäßig stark betroffen.

Patient Wu., F.: In diesem Fall blieb die Amyloidose vom histologischen Bild her stationär. Es wurden drei Rektumbiopsien

durchgeführt in zweieinhalb Jahren. Die Kapillaren waren immer frei, die Arteriolen der Mucosa mäßig, die der Submucosa geringfügig betroffen.

Patientin Ca., G: Bei dieser Patientin waren in der ersten Rektumbiopsie die Arteriolen in Mucosa und Submucosa mäßig bis stark befallen. Bei der Kontrollbiopsie nach einem halben Jahr waren die vorher unbeteiligten Kapillaren nun im leichten Ausmaß ebenfalls betroffen. Außerdem fand sich zusätzlich perikollagenes Amyloid im Bindegewebe der Submucosa.

Verhalten des Lymphfollikelarteriolen bei Amyloidablagerung

Bei Durchmusterung der Präparate fiel auf, daß verhältnismäßig häufig die zu den Lymphfollikeln führenden Arteriolen Amyloid enthielten. Um zu ermitteln, wie oft Lymphfollikel bei der Rektumbiopsie erfasst werden und wie häufig dabei amyloidhaltige Arteriolen im Schnitt sichtbar werden, habe ich sämtliche Präparate, also auch alle aus den Serien, durchgesehen.

In vierundvierzig von insgesamt zweiundsechzig Präparaten fand ich Lymphfollikel. In einundzwanzig Schnitten waren sowohl ein mucöser wie ein submucöser Lymphfollikel getroffen, dabei waren in achtzehn Fällen beide zuführenden Arteriolen amyloidhaltig, zweimal hatte nur die submucöse Arteriole Amyloiddepots, einmal nur die mucöse. In neun Präparaten fand ich einzig einen submucösen Follikel, in acht Fällen enthielt die Arteriole Amyloid. In den vierzehn Rektumbiopsien, in denen ein mucöser Lymphfollikel angeschnitten wurde, war die zugehörige Arteriole in neun Fällen von Amyloid befallen.

Unter den sechzehn Präparaten, die keinerlei lymphatisches Gewebe aufwiesen, befanden sich sechs von den sieben Rektumbiopsien, bei denen nicht genügend Submucosa mitentnommen worden war.

Insgesamt fand sich in achtunddreißig Präparaten mit Lymphfollikeln Amyloid in den zuführenden Arteriolen. Wie oben (s.S.18) erwähnt, hatten nur zwei Patienten bei ausreichend entnommener Schleimhaut kein Amyloid in den Arteriolen der Submucosa abgelagert.

Bei diesen beiden fand ich keine submucösen Lymphfollikel. Andererseits stellte ich bei sechs Patienten einen alleinigen Amyloidbefall der zu den Lymphfollikeln führenden Arteriolen fest.

Klinische Befunde bei periretikulären Amyloidosen

Die periretikuläre Amyloidose kann genetisch bedingt, sekundär nach chronischen Entzündungen oder idiopathisch auftreten. Die genetische Form, das Familiäre Mittelmeerfieber, ist bisher nur bei Mittelmeer-Juden und Armeniern beschrieben³⁸⁾. 1964 beschrieben NILSSON und FLODERUS⁵²⁾ eine Familie aus Nordschweden mit periodischer Erkrankung. MISSMAHL bekam vor kurzem histologische Schnitte von Organen eines Verstorbenen dieser Familie von Dr. BERGMANN, Prosektor am Pathologischen Institut in Umea, zugesandt. Er konnte daran feststellen, daß hier dieselben Amyloidablagerungen auftraten wie beim Familiären Mittelmeerfieber.

Bei den hier zusammengestellten Fällen handelt es sich um sekundäre und eventuell um idiopathische Amyloidosen. Diese letztere Diagnose wird erst nach Ausschluß einer erkennbaren, auslösenden Grundkrankheit gestellt werden dürfen. Die erste Frage ist daher die nach einer vorangehenden Erkrankung, welche zu einer Amyloidose führen könnte. In den hier beschriebenen Fällen fanden sich folgende Grundkrankheiten, wobei der Verdacht auf die Ausbildung der Amyloidose bei einundvierzig von zweiundvierzig Patienten durch Auftreten einer Proteinurie und, teilweise, gleichzeitigen Ödemen entstand.

Osteomyelitis

Acht Patienten waren an einer unspezifischen Osteomyelitis erkrankt. Das Intervall bis zum Auftreten von Proteinurie und eventuellen Ödemen und somit der Fragestellung einer Amyloidose betrug von ein bis zu dreißig Jahren. Unter diesen Patienten fanden sich nur Männer im Alter von 20 bis 60 Jahren mit Überwiegen der jüngeren Jahrgänge. Alle Patienten hatten

eine Proteinurie, die tägliche Eiweißausscheidung betrug im niedrigsten Fall 0,5g pro Tag, im höchsten bis über 20g pro Tag. Die nun folgenden klinischen Daten habe ich für sechs Patienten erhalten können:

War der tägliche Eiweißverlust hoch, traten tibiale und Knöchelödeme auf und das Serumweißbild zeigte sich im Sinne des nephrotischen Syndroms typisch verändert: Hypoproteinämie, vor allem auf Kosten der Albumine, Vermehrung der alpha-2-Globuline und, weniger deutlich und häufig, der beta-Globuline.

Bei zwei Patienten war der diastolische Blutdruck dauernd auf 100 mm Hg und mehr erhöht, in einem anderen Fall schwankte er diastolisch um 75 - 105 mm Hg. Die harnpflichtigen Substanzen im Serum waren bei fünf Patienten von Beginn an leicht vermehrt oder nahmen im Verlauf der Erkrankung zu. Dementsprechend war die Phenolrotausscheidung im Urin erniedrigt, ebenso die Konzentrationsfähigkeit der Niere, wenn der Versuch angestellt wurde. Ein Patient verstarb 33-jährig fünf Jahre nach Beginn des nephrotischen Syndroms im urämischen Koma. Nur in einem Fall zeigte sich keine Einschränkung der Nierenfunktion, Phenolrotausscheidung und harnpflichtige Substanzen zeigten bei mehreren Kontrollen normale Werte.

Hepato- und Splenomegalie mäßigen Ausmaßes wurden bei zwei Patienten mit schwerer Proteinurie gefunden. Erbrechen und Durchfälle wurden nicht bekannt, ebenso keine Ausfälle des Zentralnervensystems.

Tuberkulose

Eine Tuberkulose fand sich bei neun Patienten. Die Lokalisation war vorwiegend pulmonal als chronische, meist kavernöse Lungentuberkulose, in zwei Fällen handelte es sich um eine spezifische Osteomyelitis. Die Amyloidose manifestierte sich nach 6 - 30 Jahren, häufiger während der zweiten Hälfte dieses Zeitraumes. Zwei der Erkrankten waren Frauen. Das Alter der Patienten schwankte zwischen 30 und 60 Jahren.

Die immer vorhandene Proteinurie zeigte Werte von 1,5-15g Eiweißausscheidung täglich. Entsprechend bildeten sich Ödeme

aus, häufiger und ausgedehnter als bei Patienten mit vorangehender Osteomyelitis. Das Serumweißbild veränderte sich in dem obengenannten Sinne: Der diastolische Blutdruck war bei einem 30-jährigen Patienten auf 90 mm Hg. erhöht, bei einer 34-jährigen Patientin soll er zeitweilig erhöht gewesen sein, genaue Werte sind nicht bekannt. Eine Hypertonie von 210/140 mm Hg bei einem dritten Patienten erklärte sich durch den Nachweis einer Nierenarterienstenose.

Die harnpflichtigen Substanzen waren leicht bis mäßig erhöht bei 6 Patienten, drei verstarben nach kurzer Zeit (längstens vier Monate) im urämischen Koma. Phenolrot - teste bei zwei von den drei Patienten ohne blutchemische Zeichen einer Niereninsuffizienz ergaben einen normalen und einen an der unteren Grenze der Norm liegenden Wert.

Leichte bis mäßige Hepato- oder Splenomegalie fand sich bei 5 Patienten. Erbrechen und Durchfälle traten häufiger auf als sich durch erhöhte Retentionswerte allein erklären ließe. Das Zentralnervensystem war nicht beeinträchtigt.

Unspezifische Erkrankungen des Respirationstraktes

Eine unspezifische Affektion des Respirationstraktes lag bei 7 Patienten vor, die an einer chronischen, eitrigen Emyhysebronchitis litten, z.T. wurden Bronchiektasen nachgewiesen. Der Zeitraum von Beginn der Grundkrankheit bis zum Nachweis von Eiweiß im Urin oder dem Auftreten von Ödemen dauerte 15 bis 50 Jahre. Die Erkrankten waren Männer im Alter von 50 bis 70 Jahren.

Die Eiweißausscheidung betrug bis zu 15g täglich, mit dem Ausmaß des Eiweißverlustes stiegen Ödemneigung und sank das Gesamteiweiß.

Bei einem 64-jährigen Patienten scheint der Blutdruck mit 180/90 mm Hg. in Anbetracht des Alters nur unwesentlich erhöht. Andererseits bestanden hochgradige Proteinurie und Ödeme, so daß eher eine normo- bis hypotone Blutdrucklage zu erwarten wäre. Ein zweiter 50-jähriger Patient zeigte eine eindeutige Hypertonie mit 200/110 mm Hg.

Vier Patienten wiesen eine geringe bis mäßige Erhöhung der harnpflichtigen Substanzen auf. Ein Patient verstarb 68-jährig aus unbekannter Ursache (Urämie fraglich).

Bei vier Patienten bestand eine gering ausgeprägte Hepatomegalie. Bei chronischem Emphysem mit folglichher Rechtsherzbelastung und möglicher Rückflußstauung im großen Kreislauf ist dieser Befund nur bedingt als durch die Amyloidose hervorgerufen zu verwerten.

Bei einem Patienten mit erhöhtem Harnstoffspiegel im Serum trat wiederholt Erbrechen auf. Im übrigen wurden keine Symptome von seiten des Magen-Darm-Traktes beobachtet, ebenso-wenig Ausfälle im Zentralnervensystem.

Rheumatische Erkrankungen

Bei zwölf Patienten bestanden Erkrankungen aus dem Bereich des "rheumatischen Formenkreises": primär chronische Polyarthritiden in fünf Fällen, Morbus Still und Felty-Syndrom in je einem Fall, bei drei Patienten wurde ein Morbus Bechterew diagnostiziert und einmal eine rheumatische Endokarditis (Autopsisch bestätigt). Eine Patientin litt an Polyarthritiden bei Psoriasis. Die Manifestation der Amyloidose wurde nach zwei bis zwanzig Jahren festgestellt, häufiger innerhalb der ersten zehn Jahre. Bei dieser Gruppe waren beide Geschlechter gleicherweise betroffen. Das Erkrankungsalter zeigte mit neun bis dreiundsechzig Jahren eine große Streubreite.

Durch die stets vorhandene Proteinurie wurden Eiweißmengen bis zu 15 g täglich ausgeschieden. Ödeme traten in mehr oder weniger ausgeprägtem Grad bei allen Patienten auf. Das Serumeiweißbild zeigte nur in der Hälfte der Fälle die typische nephrotische Konstellation, bei fünf Patienten waren die gamma-Globuline stark erhöht bei nicht oder wenig erniedrigtem Gesamteiweiß.

Bei einem 28-jährigen Patienten bestand eine Hypertonie mit diastolischen Blutdruckwerten um 95-115 mm Hg, bei einem 39-jährigen Patienten war der diastolische Blutdruck-Wert mit 90-95mm leicht erhöht.

Bei acht Patienten trat eine leichte bis mäßige Retention harnpflichtiger Substanzen auf, die bei drei Patienten zunahm und

zum Tod durch Niereninsuffizienz führte. Eine 63-jährige Patientin verstarb nach Jugularisvenenthrombose durch eine Lungenembolie.

Mäßige bis ausgeprägte Leber- und Milzvergrößerung traten bei der Hälfte der Patienten auf. Erbrechen und Durchfälle kamen seltener vor und waren in einem Fall als durch eine Urämie bedingt zu erklären. Am Zentralnervensystem zeigten sich keine Veränderungen.

Sonstige Erkrankungen

Bei sechs Patienten bestanden Krankheiten, die sich nicht in die bisher abgehandelten Gruppen einordnen ließen.

Ein 59-jähriger Patient litt fünfzehn Jahre lang an chronischen Fisteleiterungen nach mehreren Bauchwandoperationen. Er hatte keine Proteinurie, keine Ödeme, das Serumeiweißbild war normal. Der Blutdruck betrug 145/90 mm Hg., es bestand keine Retention harnpflichtiger Substanzen. Die Nierenfunktion zeigte sich lediglich bei dem Konzentrationsversuch leicht eingeschränkt. Leber und Milz waren vergrößert.

Ein 40-jähriger Patient machte nach Operation eines Caudamingeoms zehn Jahre zuvor mit nachfolgender Blasen- und Mastdarmlähmung rezidivierende Pyelonephritiden durch. Er schied täglich 9 g Eiweiß aus, hatte leichte Ödeme und ein gering erniedrigtes Serumeiweiß mit mäßiger Erhöhung der alpha 2 - Globulinfraktion. Der Harnstoff im Serum war leicht erhöht, der Blutdruck normal. Es bestanden Erbrechen und Durchfälle.

Eine 30-jährige Patientin litt ebenfalls an einer chronischen Entzündung in Form einer Ileitis terminalis, die autopsisch bestätigt wurde. Sie verstarb nach massiven Durchfällen und hochgradigem Eiweißverlust über die Nieren unter dem Bild eines therapieresistenten Kreislaufkollapses. Es hatten Zeichen einer leichten Niereninsuffizienz bestanden.

Bei einem 40-jährigen Patienten ließ sich klinisch keine Grundkrankheit nachweisen. Anamnestisch gab der Patient an, vor

zwanzig Jahren an einer "Niereneiterung" gelitten zu haben, die operiert worden sei. Die Eiweißausscheidung lag um 2-6g pro Tag. Blutsenkungsgeschwindigkeit und Serumcholesterin waren stark erhöht, das Serumeiweißbild typisch nephrotisch verändert.

Bei einem 67-jährigen Patienten wurde ein pathologisches Bluteiweißbild festgestellt - eine beta-Globulinämie - und eine fragliche Plasmazellvermehrung im Knochenmark. Außer einer Proteinurie unbekannten Ausmaßes sind weitere klinische Daten nicht bekannt.

Eine 47-jährige Patientin wird gleichzeitig unter den perikollagenen Amyloidosen geführt werden müssen, bei ihr traten nacheinander beide Ablagerungstypen auf. Neben einer chronischen Cholangitis bestand eine gamma-7s-Paraproteinämie, osteolytische Herde wurden nicht nachgewiesen, lediglich eine leichte Plasmazellvermehrung im Knochenmark. Ein halbes Jahr nach dem typischen periretikulären Amyloidbefund in der Rektumschleimhaut zeigte sich bei einer Kontrollbiopsie Befall des kollagenen Bindegewebes in der Submucosa. Im Urin konnte Eiweiß quantitativ nicht bestimmt werden, es bestand Eiweißopaleszenz. Konzentrationsversuch, Retentionswerte und Blutdruck waren normal. Die Leber war hochgradig vergrößert, die Milz weniger.

Zusammenfassend läßt sich feststellen :

Bei den an periretikulärer Amyloidose erkrankten Patienten ist das Verhältnis von Männern zu Frauen 3 : 1. Eine bestimmte Altersbevorzugung läßt sich nicht feststellen, doch besteht bei dem Intervall bis zum Auftreten der Amyloidose eine gewisse Abhängigkeit von der Grundkrankheit. Außer in einem Fall trat regelmäßig Proteinurie auf, meist stärkeren Ausmaßes. Abhängig vom Eiweißverlust traten Ödeme und Veränderungen des Serumeiweißbildes auf. Hypertonien mit diastolischen Blutdruckwerten, die über 100 mm Hg lagen, wurden bei fünf Patienten beobachtet, bei sechs Patienten erreichte der diastolische Blutdruck Werte um 90 mm Hg. Bei 31 Patienten waren Anzeichen der Niereninsuffizienz von Beginn an vorhanden oder bildeten sich im Verlauf

der Erkrankung aus. Leber- und Milzvergrößerung wurden bei etwa 50% der Patienten festgestellt. Symptome seitens des Magen-Darm-Traktes waren nicht immer mit erhöhten Retentionswerten korreliert. Das Zentralnervensystem war nicht beteiligt.

Beziehungen zwischen klinischen und histologischen Befunden

Die oben zusammenfassend angeführten Symptome traten entweder konstant bei allen Patienten in mehr oder weniger ausgeprägtem Masse auf, oder sie wurden bei einem gewissen Prozentsatz der Patienten beobachtet. Ob sich zwischen Lokalisation und Menge der Amyloidablagerungen und Auftreten und Schweregrad der einzelnen Symptome Beziehungen herstellen lassen, untersucht die folgende Zusammenstellung.

Grundkrankheit und Amyloidbefall der Rektumschleimhaut

Hatte als Ersterkrankung eine unspezifische Osteomyelitis vorgelegen, waren die Kapillaren nicht bis leicht, die Arteriolen der Submucosa ebenfalls leicht und die der Mucosa etwas stärker befallen. Bei einem Patienten befand sich mäßig starker Kapillarbefall. Er hatte außer der seit einem Jahr bekannten Osteomyelitis eine akute Polyarthrititis mit Befall der kleinen Gelenke vor 14 Jahren durchgemacht.

Bei pulmonaler Tuberkulose enthielten die Kapillaren in jedem Fall Amyloid, der ausgedehntere Befall überwog. Die Arteriolen waren ebenfalls stärker betroffen mit Überwiegen in der Mucosa.

In zwei weiteren Fällen war die Tuberkulose extrapulmonal lokalisiert als spezifische Coxitis. Das histologische Bild ähnelte dem bei unspezifischer Osteomyelitis mit intakten Kapillaren und geringem Arteriolenbefall.

Der leichteste Amyloidbefall trat auf bei Patienten, die an einer unspezifischen chronischen Erkrankung der Atmungsorgane litten. Die Kapillaren waren mit einer Ausnahme (+) von

Amyloid frei, die Arteriolen zeigten geringe Amyloideinlagerungen. In einem Fall war der Amyloidbefall der Arteriolen in Mucosa und Submucosa mäßig stark ausgeprägt.

Bei Erkrankungen aus dem rheumatischen Formenkreis fand sich eine Häufung des ausgeprägteren Arteriolenbefalls. Sechs Patienten von 35 hatten hochgradig Amyloid in den Submucosa-Arteriolen eingelagert, fünf von ihnen litten an einer rheumatischen Erkrankung. Bei acht Patienten dieser Gruppe wurden in einer oder mehreren Schichten der Rektumschleimhaut massive Amyloideinlagerungen gefunden. In einem Präparat überwog ein ausgedehnter Kapillarbefall, es lag ein Morbus Still zugrunde. In den anderen Fällen entsprach der Kapillarbefall dem der Arteriolen oder war geringer.

Bei drei Patienten überschritten die Amyloiddepots nicht den mäßigen Grad. Als Grundkrankheit war in diesen drei Fällen ein Morbus Bechterew diagnostiziert worden.

In einem Fall fand sich lediglich ein leichter Befall der Arteriolen in der Mucosa, es bestand ein Felty-Syndrom.

Intervall bis zum Auftreten nephrotischer Symptome und Amyloidbefall der Rektumschleimhaut.

Bei einem Drittel der Patienten war es innerhalb von 10 Jahren nach Beginn der Ersterkrankung zu einem Auftreten eines nephrotischen Syndroms gekommen. Im histologischen Bild fand sich überwiegend mittlerer bis ausgedehnter Amyloidbefall.

18 Patienten hatten in einem Zeitraum von 10-20 Jahren nach der Ersterkrankung nephrotische Symptome ausgebildet, bei ihnen bestanden in der Rektumschleimhaut sowohl geringe als auch ausgeprägte Amyloiddepots.

Waren mehr als 20 Jahre vergangen, fand sich in sieben von acht Fällen wenig Amyloid. Dabei waren nur in einem Fall die Kapillaren, ebenfalls in leichter Form, beteiligt. Ein Patient zeigte hochgradigen Arteriolen- und mäßigen Kapillarbefall.

Proteinurie und Amyloidbefall der Rektumschleimhaut

Genaue Angaben über das Ausmaß der Proteinurie waren bei 39 Patienten bekannt.

Leichte Proteinurie (Opaleszenz bis 1,5g/die bzw. bis 2‰ n.Esbach) trat bei sechs Patienten auf. Im histologischen Bild fiel ein im allgemeinen leichter Amyloidbefall auf. Die Kapillaren waren nicht bis leicht betroffen, die Arteriolen waren leicht, bei einem Patienten mäßig stark befallen. In keiner der Schichten der Rektumschleimhaut wurden massive Amyloidablagerungen gefunden.

Bei dem einzigen Patienten ohne Proteinurie zeigten lediglich die Arteriolen der Mucosa und Submucosa leicht bis mäßig stark ausgeprägte Amyloiddepots.

Bei allen anderen Patienten war die Proteinurie mittel- bis hochgradig. In der Rektumschleimhaut fanden sich alle Stufen der Amyloideinlagerung in Kapillaren und Arteriolen.

Serum-Eiweißbild und Amyloidbefall der Rektumschleimhaut.

Bei nephrotischem Syndrom interessiert das Verhalten von Gesamteiweiß, alpha 2- Globulinen und Albuminen. Bei 38 Patienten waren Elektrophorese-Werte bekannt.

Bei acht Patienten betrug die alpha 2- Globulin-Fraktion bis 13 rel.% als äußerste Normgrenze. Die Kapillaren waren nicht befallen bei fünf Patienten und leicht befallen bei drei Patienten. Die Arteriolen der Mucosa und Submucosa zeigten alle Stufen der Amyloideinlagerung. Bei zwei dieser Patienten bestand stärkere Proteinurie, ansonsten lagen die höchsten Werte der täglichen Eiweißausscheidung um 1-5g. Die Menge des Gesamteiweiß im Serum war normal, bei einer Patientin mit Paraproteinämie erhöht. Ödeme traten bei einem Patienten auf. Vier Patienten dieser Gruppe mit normalem alpha 2-Globulin-Wert zeigten eine erhöhte gamma-Globulin-Fraktion mit Werten von 27 - 39 rel%.

Werte bis 20 rel.% alpha 2-Globuline bestanden bei 8 Patienten. Die Kapillaren waren nicht bis mäßig mit Amyloid befallen,

die Arteriolen zeigten wieder unterschiedliches Verhalten. Die Proteinurie war mittel- bis hochgradig. Das Gesamteiweiß lag an der unteren Grenze der Norm oder war leicht erniedrigt (niedrigster Wert: 5,0g%). Von 5 Patienten waren die gamma-Globuline ebenfalls leicht vermehrt (27-36rel.%). Ödeme waren häufig.

Bei 18 Patienten betrug der relative Anteil der alpha 2-Globuline zwischen 20 und 30 rel.%. Hierbei waren die Kapillaren in unterschiedlichem Maß befallen: bei 8 Patienten nicht, bei 8 Patienten leicht bis mäßig und bei 2 Patienten massiv. Die Arteriolen hatten Amyloid in unterschiedlichem Ausmaß eingelagert. Die Proteinurie war in den meisten Fällen hochgradig. Das Gesamteiweiß schwankte vorwiegend zwischen Werten von 3,5 bis 5,0g%. Ödeme wurden außer in einem Fall bei allen Patienten beobachtet.

Bei 4 Patienten, die alpha 2-Globulin-Werte über 30 rel.% aufwiesen, waren die Kapillaren völlig mit Amyloid angefüllt, die Arteriolen in zwei Fällen gleich stark betroffen, einmal weniger, einmal nur in der Mucosa leicht befallen. Es bestanden hochgradige Proteinurie und Ödeme. Das Gesamteiweiß betrug 3,4 bis 4,4g%.

Die Albumine zeigten bei allen Patienten umgekehrtes Verhalten: je höher die alpha 2-Globuline anstiegen, desto tiefer sanken die Albumine.

Ödemneigung und Amyloidbefall der Rektumschleimhaut

Die verschieden ausgeprägte Ausbildung von Ödemen - vom angedeuteten Knöchelödem bis zum generalisierten Hydrops - zeigte keine Abhängigkeit vom Amyloidbefall der Gefäße. Patienten, die keine Ödeme hatten, wiesen zwar einen geringeren Kapillarbefall auf, zugleich aber auch eine leichtere Proteinurie und ein normales Serumeiweißbild. Zudem zeigten sich bei generalisiertem Hydrops freie Kapillaren, so daß nicht auf einendurch Amyloidablagerungen bedingten Gefäßfaktor bei der Ödementstehung geschlossen werden kann.

Hypertonie und Amyloidbefall der Rektumschleimhaut

Bei 39 Patienten waren die Blutdruckwerte bekannt. Bei 5 Patienten hatte eine Hypertonie bestanden mit diastolischen Blutdruckwerten um oder über 100 mm Hg. Ein Patient litt an einer Nierenarterienstenose. In der Rektumschleimhaut zeigten sich die Kapillaren in 4 Fällen frei von Amyloid, bei einem Patienten waren sie leicht befallen. In der Submucosa hatten die Arteriolen in geringem Ausmaß Amyloid eingelagert, die Arteriolen der Mucosa waren etwas mehr betroffen. Drei Patienten litten unter mittel- bis hochgradigen Proteinurien.

Bei 5 Patienten hatten diastolische Blutdruckwerte um 90 mm Hg. bestanden, hier war der Amyloidbefall stärker ausgeprägt, doch in keiner der Schichten massiv. Das in den Arteriolen abgelagerte Amyloid überwog das der Kapillaren. Proteinurien bestanden in wechselnder Stärke. Bei einer Patientin war der Blutdruck vorübergehend immer wieder erhöht gewesen (genaue Werte nicht bekannt). In der Rektumschleimhaut hatten die Arteriolen der Submucosa in leichtem Ausmaß Amyloid eingelagert.

Retention harnpflichtiger Substanzen und Amyloidbefall der Rektumschleimhaut

Bei 39 Patienten waren die Werte der harnpflichtigen Substanzen im Serum bekannt.

Bei 15 Patienten, die keine Anzeichen einer Niereninsuffizienz aufwiesen, fanden sich geringe Amyloidablagerungen in einer oder beiden Gefäßarten, oder es überwog ausgedehnter Amyloidbefall des einen Gefäßtypus einen geringeren Befall des anderen Gefäßtypus. Bei einem Patienten fand sich ausgeprägter Befall beider Gefäßsysteme.

Bei 18 Patienten bestand eine leichte Retention harnpflichtiger Substanzen. In diesen Fällen fand sich geringer Amyloidbefall in Arteriolen und Kapillaren oder ausgeprägter Befall in einer der beiden Gefäßarten. Fünf der Patienten mit stärkerer Hypertonie und wenig Amyloid hatten leicht erhöhte Retentionswerte.

Sechs Patienten waren zur Zeit der Rektumbiopsie oder kurz danach urämisch. Bei 3 Patienten bestanden hochgradige Amyloidablagerungen in Kapillaren und Arteriolen. Bei einem Patienten waren die Kapillaren und Arteriolen der Mucosa mäßig und die Arteriolen der Submucosa leicht befallen. Bei diesen Patienten bestand eine leichte Hypertonie. Bei 2 Patienten wurden geringe Amyloidablagerungen in den Arteriolen der Mucosa und Submucosa gefunden und eine Hypertonie von 200/120 mm Hg. bzw. 200/110 mm Hg. In diesen Fällen waren die Kapillaren frei.

Leber- und Milzvergrößerung und Amyloidbefall der Rektumschleimhaut

Von 38 Patienten, bei denen Angaben über die Milz- und Lebergröße vorlagen, hatten elf Patienten gering ausgeprägte Hepatomegalie. Angaben über Milzvergrößerung waren in diesen Fällen unsicher. Histologisch wurden in 7 Fällen mäßige bis massive Amyloideinlagerungen in einer oder allen Schichten der Rektumschleimhaut gefunden. Drei Patienten, die geringere Amyloiddepots aufwiesen, litten an einer chronischen Emphysebronchitis. Der Aussagewert einer Lebervergrößerung für die Amyloidose bei diesem Grundleiden wurde bereits oben (s.Seite 26) in Frage gestellt.

Hepato- und Splenomegalie stärkeren Ausmaßes wurde bei 10 Patienten beschrieben. In 7 Fällen waren die Amyloidablagerungen in einer oder allen Schleimhautschichten mäßig bis massiv. Ein lediglich geringer Arteriolenbefall fand sich bei einem Patienten mit Bronchiektasen und bei einer Patientin mit Felty-Syndrom.

Bei 17 Patienten, die palpatorisch keinen Anhalt für Leber- oder Milzvergrößerung boten, variierte das Ausmaß des Amyloid in beiden Gefäßtypen von nicht befallen über gering bis massiv.

Magen-Darm-Symptome und Amyloidbefall der Rektumschleimhaut

Angaben über mögliches Auftreten von Erbrechen und Durchfällen lagen bei 32 Patienten vor und gaben für 15 Patienten diese Symptome an. Sieben Patienten waren urämisch, unter ihnen wiesen vier reichlich Amyloidablagerungen auf.

Eine urämische Enteritis kann in keinem Fall ausgeschlossen werden. Bei 8 Patienten bestanden keine oder nur geringe Anzeichen einer Niereninsuffizienz, so daß eine urämische Enteritis unwahrscheinlich erscheint. Die Amyloidablagerungen waren massiv ausgeprägt in einem oder beiden Gefäßtypen.

Neurologische Symptome

Außer fehlenden Achillessehnenreflexen bei einigen Patienten oder fehlenden Bauchhautreflexen bei Adipositas fand sich kein verwertbarer Befund.

Klinischer Verlauf und Amyloidbefall der Rektumschleimhaut.

Genauere Angaben über die Histologie s. Seite 20 - 22.

Patient Am., W. Osteomyelitis : Mit Zunahme des Amyloid in den Arteriolen und erstmaligem Auftreten in den Kapillaren kam es zu einem Ansteigen der Proteinurie von maximal 9g/ die auf maximal 16g/ die, die alpha 2-Globulinfraction stieg von 13 auf 36 rel.% an. Der Eiweißspiegel, der bereits auf 3,9g% erniedrigt war (Albumine 23 rel.%) sank geringfügig noch weiter ab. Eine Retention bestand in keiner Phase der Erkrankung.

Nachdem antibiotische Behandlung der Osteomyelitis erfolglos gewesen war, wurde das befallene Bein amputiert. Innerhalb eines Jahres verminderten sich die Amyloidablagerungen in den Arteriolen und, deutlicher, in den Kapillaren. Die Proteinurie bestand in etwas vermindertem Ausmaß fort, doch das Gesamteiweiß stieg auf 5,2g% mit einem alpha 2-Globulinanteil von 20 rel.% (Albumine 40 rel.%). Die vorher ausgeprägte Ödemneigung nahm ab.

Patient Ma., P. Osteomyelitis: Bei dem Patienten hatte im Verlauf von 3 Jahren das Amyloid in den Kapillaren ab und in den Arteriolen zugenommen. Die tägliche Eiweißausscheidung war von 1 - 4g auf 10 - 12g angestiegen, das Kreatinin im Serum erreichte in einer langsamen kontinuierlichen Zunahme 2,5mg%. Das Gesamteiweiß lag vorübergehend an der unteren Grenze der Norm, die alpha 2-Globuline waren immer leicht

erhöht. Es fiel auf, daß der Rückgang des Kapillar-Amyloid eintrat, nachdem die osteomyelitische Fistel sich geschlossen hatte, 2 Jahre nach Beginn der Amyloidose. Gleichzeitig erfolgte geringer Rückgang der alpha-2-Globuline von 20 rel.% auf 16 rel.% und Anstieg der Albumine von 30 rel.% auf 47 rel.%.

Die folgend angeführten Patienten zeigten klinisch Veränderungen im Bereich der Retentionswerte harnpflichtiger Substanzen. Patient Br., F., Lungentuberculose : Mit der Zunahme des Amyloid in beiden Gefäßstypen kam es zur Ausbildung einer Urämie. Der zuletzt festgestellte Befall in Arteriolen und Kapillaren war mittel- bis hochgradig.

Patient Re., A., Osteomyelitis und Patient La., H., unspezifische Lungenerkrankung: Es fand sich eine Vermehrung des Amyloid in den Arteriolen, die Ablagerungen überschritten nicht das mittlere Ausmaß. Die Retentionswerte stiegen mäßig an.

Patient Kn., R., Primär-chronische Polyarthritits : Bei ausgedehnter Zunahme des Amyloid in Arteriolen und Kapillaren stiegen die Retentionswerte leicht an.

Patient Wu., F., Osteomyelitis : Die Amyloidablagerungen in den Arteriolen blieben unverändert bestehen, die harnpflichtigen Substanzen im Serum stiegen vorübergehend leicht an.

Todesfälle

Von 15 Patienten wurde bekannt, daß sie zwischen heute und der Sicherstellung der Amyloidose durch Rektumbiopsie verstorben sind. Als Todesursache war in 6 Fällen Urämie angegeben, 5 Patienten verstarben im Herz- und Kreislaufversagen, eine Patientin an einer Lungenembolie. Bei einem Patienten war die Todesursache nicht bekannt. Bei diesen Patienten hatte sich in der Rektumschleimhaut ausgedehntes Amyloid nachweisen lassen, meist waren Arteriolen und Kapillaren gleicherweise betroffen gewesen.

Geringer Amyloidbefall hatte bei 4 Patienten bestanden. Bei diesen ließ sich die Todesursache nur in einem Fall sicher auf die Amyloidose zurückführen: Der Patient verstarb ebenfalls unter den Zeichen der Niereninsuffizienz bei gleichzeitiger Hypertonie.

Als Grundkrankheit, die zur Amyloidose geführt hatte, war bei 5 Patienten eine Tuberkulose, bei 5 Patienten eine Erkrankung aus dem rheumatischen Formenkreis festgestellt worden.

PERIKOLLAGENE AMYLOIDSEN

Histologische Befunde

Während des gleichen Zeitraumes von knapp 4 Jahren, in dem 42 periretikuläre Amyloidosen mittels Rektumbiopsie festgestellt werden konnten, wurden 13 perikollagene Amyloidosen auf die gleiche Weise diagnostiziert. Neun Patienten lagen in der Medizinischen Klinik der Universität Tübingen, von 4 Patienten wurde Rektumbiopsiematerial aus auswärtigen Krankenhäusern eingeschickt.

Die aus dem Biopsiematerial hergestellten Schnitte wurden in der oben angegebenen Weise (s. Seite 12) gefärbt und die Präparate im polarisierten Licht betrachtet.

Bei perikollagenen Amyloidosen lagert sich, wie oben beschrieben (s. Seite 11), Amyloid im Bindegewebe von Mucosa und Submucosa ab, befällt das perivaskuläre Bindegewebe von Arteriole und Venen sowie die Sarkolemmen der Muscularis mucosae. Abbildung 2 gibt eine Übersicht über die typische Ablagerung des Amyloid in der Rektumschleimhaut bei perikollagener Amyloidose.



Abb. 2: Typische Stellen der perikollagenen Amyloidablagerungen in der Rektumschleimhaut. Das Amyloid ist durch Schraffierung gekennzeichnet.

Bei 9 Patienten fand sich, wie ebenfalls oben beschrieben, ein generalisierter Befall der einzelnen Strukturen, der sich je nach Amyloidmenge in der Intensität der anomalen grünen Polarisationsfarbe äußerte.

Ich stellte folgende Einteilung auf :

Negativ (0) : keine anomale Polarisationfarbe nachweisbar ;
Einfach positiv (+) : Gelbgrünes Aufleuchten des jeweiligen Gewebes;

Zweifach positiv (++) : deutlich grünes Aufleuchten ;

Dreifach positiv (+++) : intensiv grünes bis blau-grünes Aufleuchten.

Im kollagenen Bindegewebe der Rektumschleimhaut ließ sich Amyloid bei jedem Patienten nachweisen. Bei 4 Patienten war der Befall leicht, bei 3 Patienten mäßig, bei 2 Patienten stark ausgeprägt. Die Ablagerungen im Bindegewebe von Mucosa und Submucosa zeigten keine ausgesprochenen Differenzen. In einem Fall ist die Submucosa hochgradig betroffen bei leichter Beteiligung der Mucosa. Die oben bereits angeführte Patientin Ca., G., bei der zusätzlich zu einem periretikulärem Ablagerungstyp in der Kontrollbiopsie perikollagenes Amyloid beobachtet wurde, wies leichten Befall des submucösen und des perivaskulären Bindegewebes auf.

Das perivaskuläre Bindegewebe hat meist im gleichen Ausmaß wie das umgebende Bindegewebe Amyloid eingelagert. Ein isolierter, deutlich geringerer oder ausgeprägter Befall wurde nicht gefunden.

In den Sarkolemmen der Muscularis Mucosae trat vorwiegend bei Zunahme des Amyloid in den Bindegewebsstrukturen Amyloid erstmalig auf. Bei 2 Patienten mit leichtem Befall der übrigen Schleimhaut waren die Sarkolemmen frei, bei einem Patienten fraglich positiv. Vier Patienten zeigten hellgrüne Doppelbrechung im Bereich der Muscularis mucosae, bei jeweils einem Patienten war die anomale Polarisationsfarbe deutlich grün (++) , und intensiv blau-grün (+++).

Bei 4 Patienten fand sich ein andersartiger, ebenfalls perikollagener Ablagerungstyp. Das Amyloid war in einzelnen Depots lokalisiert, die intensiv grüne Doppelbrechung zeigten. Die Verteilung des Amyloid entspricht in dieser Form dem

periretikulären Bild, die Lokalisation in Adventitia und Muscularis mucosae weist jedoch auf die Ablagerung an den kollagenen Fasern hin.

Zwei Patienten zeigten Befall der Adventitia von Arteriolen in Mucosa und Submucosa. Etwa 25 % der angeschnittenen Gefäßquerschnitte waren betroffen. Bei einer Patientin fiel ein scholliger Befall der Sarkolemmen auf, die ganz umschrieben an einzelnen Stellen grün aufleuchteten. Insgesamt betrachtet waren etwa 10 % der Sarkolemmen der Muscularis mucosae amyloidhaltig. Submucosa war nicht mit entnommen worden. Ein Patient wies in einer ersten Rektumbiopsie Amyloiddepots in der Mucosa unter dem Schleimhautepithel in mittlerem Ausmaß auf. Bei der Kontrollbiopsie nach einem Jahr hatten diese Depots noch zugenommen, außerdem fand sich leichter diffuser Befall der Sarkolemmen der Muscularis mucosae, des submucösen und des perivaskulären Bindegewebes.

Zusammenfassend läßt sich feststellen :

Bei perikollagenen Amyloidosen tritt die Amyloidablagerung in zwei verschiedenen Verteilungstypen auf, generalisiert und lokalisiert.

Bei dem generalisierten Typ beginnt die Ablagerung im Bindegewebe und in der Adventitia der Gefäße. Bei Zunahme schlägt sich Amyloid an den Sarkolemmen der glatten Muskelzellen in der Muscularis mucosae ab, der Befall erreicht im allgemeinen nicht den gleichen Grad wie im Bindegewebe.

Bei dem lokalisierten Typ finden sich Amyloiddepots, die entweder im Bindegewebe, in der Adventitia oder in der Muscularis mucosae lokalisiert sind. Gleichzeitiger lokalisierter Befall aller drei Ablagerungsmöglichkeiten wurde nicht beobachtet, wohl aber ein Nebeneinander von lokalisiertem Befall und, später hinzugekommen, generalisiertem Befall der übrigen Strukturen.

Klinische Befunde bei perikollagenen Amyloidosen.

Die perikollagene Amyloidose kann genetisch bedingt, sekundär bei Paraproteinämien (mit oder ohne Manifestation im Skelettsystem) und idiopathisch auftreten. Die genetische Form ist für Deutschland bei den perikollagenen Amyloidosen

durch MISSMAHL et al.⁴⁷⁾ bekannt geworden. Auch die idiopathische Form kommt nicht so selten vor. Damit sind die wesentlichen Fragen zur Differenzierung der drei Formen die nach der Familienanamnese, die nach der Grundkrankheit und die nach dem Elektrophoresebild. Wenn diese Möglichkeiten ausgeschlossen sind, muß eine idiopathische Amyloidose angenommen werden.

Eine Patientin stammt aus der von MISSMAHL et al.⁵⁰⁾ untersuchten Familie. In zwei Generationen mit insgesamt 11 Verwandten trat bei 6 Familienmitgliedern eine Amyloidose auf. Das Krankheitsbild war gekennzeichnet durch eine unter dem klinischen Bild einer "Polyneuritis" verlaufenden Neuropathie vorwiegend der unteren Extremitäten, Pupillenstarre, Glaskörpertrübungen, Lymphknotenschwellungen und Gewichtsabnahme mit Reduzierung des Allgemeinzustandes. Unter diesem Bild verlief die Erkrankung ebenfalls bei der hier angeführten Patientin. Es bestanden Hypalgesie und Hypaesthesia an den Beinen und später an den Armen mit Hyp- bis Areflexie, sowie Muskelatrophien mit stärkerer Ausprägung an den Beinen. Der Gang war zunehmend unsicher und behindert. Die Pupillenreaktion auf Licht und Konvergenz war aufgehoben. Die Glaskörper zeigten beiderseits dichte, fädige Trübungen. Ein leichter Exophthalmus wurde festgestellt. Die Lymphknoten des Halses, der Axillen und der Leisten waren leicht vergrößert.

Elektrophoretisch fand sich Verminderung der Albumine und Vermehrung der gamma-Globuline. Es bestand ständig eine leichte Proteinurie bei rezidivierenden Pyelonephritiden, die Retentionswerte waren nicht erhöht. Im Elektrokardiogramm zeigte sich eine wenig ausgeprägte allgemeine Niederspannung. Herz, Leber und Milz waren nicht vergrößert.

Bei 6 Patienten (3 Männer und 3 Frauen im Alter von ca. 40-70 Jahren) war ein Paraprotein festgestellt worden. In einem Fall ließen sich osteolytische Knochenherde nachweisen, in zwei weiteren eine Plasmazellvermehrung im Knochenmark.

Bei 3 Patienten bestand Proteinurie : eine Patientin mit starkerer Proteinurie (6-7%o n.Esbach) und typischer

alpha-2-Globulinerhöhung war an einer Lungentuberkulose erkrankt; eine bereits öfter erwähnte Patientin litt gleichzeitig an periretikulärer und perikollagener Amyloidose; bei dem dritten Patienten sind genauere Angaben nicht bekannt. Die harnpflichtigen Substanzen im Serum waren nie erhöht. Leber- und Milzvergrößerungen wurden in unterschiedlichem Ausmaß bei allen Patienten beobachtet.

Ein Patient mit Alkoholabusus und chronischer Hepatitis litt unter Paraesthesien und trophischen Störungen der Unterschenkel.

Bei 6 Patienten muß eine idiopathische Amyloidose angenommen werden, weder waren in der Familie gleichartige Erkrankungen zu eruieren noch wurde ein Paraprotein gefunden. Vier Patienten zeigten dagegen eine mittlere bis schwere Dysproteinämie meist mit gamma-Globulinerhöhung und Verschiebung im Albumin-Globulin-Verhältnis.

Klinisch bestanden folgende Bilder :

Ein 74-jähriger Patient und eine 23-jährige Patientin litten an Herzinsuffizienz mit den üblichen Symptomen. Röntgenologisch war die Herzfigur mäßig verbreitert, das EKG war bei der Patientin unauffällig, bei dem Patienten fand sich eine allgemeine Niederspannung. Außerdem war bei ihm eine Purpura aufgetreten und eine Makroglossie.

Bei einem 30-jährigen Patienten war ein großer Ventrikelseptumdefekt festgestellt worden, dysplastischer Kleinwuchs und Zustand nach Scheuermann-scher Erkrankung. Es bestand Proteinurie von 1,8%. Neurologisch fielen leichte spastische Zeichen auf in Form eines beiderseits positiven Babinski-schen Reflexes.

Ein 60-jähriger Patient bot das klinische Bild einer Polyneuritis mit linksbetonten schlaffen Paraparesen der unteren Extremitäten und sensiblen Reizerscheinungen und Ausfällen im linken Bein, rechten Arm und der rechten Thoraxhälfte. Die Leber war vergrößert.

Ein Lupus erythematodes visceralis disseminatus mit Lymphknotenschwellungen hatte bei einer 28-jährigen Patientin zu

einer leichten Proteinurie mit geringer Erhöhung der Retentionswerte gefahrt. Eine Opticusatrophie mit temporaler Ablassung der Papillen hatte vorübergehend eine Gesichtsfeldeinschränkung zur Folge. Die Muskeleigenreflexe waren gesteigert, es konnten spastische Zeichen ausgelöst werden (Gordon-scher und Oppenheim-scher Reflex). Im Elektroencephalogramm zeigten sich mittelschwere unspezifische Allgemeinveränderungen. Außerdem fiel ein leicht dysplastischer Konstitutionstyp mit Exophthalmus auf.

Eine "einheimische Sprue" wurde bei einer 30-jährigen Patientin diagnostiziert, die nach jahrelanger Durchfallsneigung unter dem Bild eines akut auftretenden Mal-Absorptions-Syndroms erkrankte. Sie setzte massive alkalische Fettstühle ab. Die Resorptionsteste zeigten pathologische Werte. Ansonsten fand sich kein pathologischer Befund.

Beziehungen zwischen histologischen und klinischen Befunden

Die periretikulären Amyloidosen manifestierten sich klinisch in der Regel als nephrotisches Syndrom und Niereninsuffizienz. Bei der Gegenüberstellung von histologischen und klinischen Befunden wurden die einzelnen Symptome und ihr Schweregrad herangezogen.

Die perikollagenen Amyloidosen bieten demgegenüber ein bunteres klinisches Bild, unterschiedliche Organe und Systeme sind erkrankt und bestimmen vorwiegend das jeweilig auftretende Krankheitsbild. Dementsprechend werde ich nicht Symptome, sondern erkrankte Organe mit ihrem Symptomenkomplex den histologischen Befunden gegenüberstellen.

Anschließend dürfte von Interesse sein, inwieweit die Symptome, die bei den periretikulären Amyloidosen auftraten, bei perikollagenen Amyloidosen ebenfalls vorhanden sind.

Myokardiopathie und Amyloidbefall der Rektumschleimhaut

Bei 3 Patienten stand eine Herzerkrankung im Vordergrund. Sie äußerte sich in zwei Fällen als Rechts- und Linksinsuffizienz. Bei dem dritten Patienten wurde ein Ventrikelseptumdefekt mit gekreuztem Shunt anhand von Blutgasanalysen und Farbstoffverdünnungskurve angenommen. Die Blutgasanalyse zeigte eine

arterielle Hypoxie, die durch Sauerstoffatmung deutlich verbessert wurde, wie sie in dieser Form eher bei Ventilationsstörungen auftritt. Man könnte auch ein durch Amyloidose vergrößertes, insuffizientes Herz annehmen, bei dem es durch Strömungsveränderungen im kleinen Kreislauf zu ungenügender Sauerstoffsättigung gekommen ist.

Dieser Patient und die 23-jährige Patientin zeigten einen diffusen leichten Befall der Sarkolemmen der Muscularis mucosae. Der 74-jährige Patient hatte massiv Amyloid in den Sarkolemmen abgelagert. Er verstarb 3 Monate nach der Rektumbiopsie im beidseitigen Herzversagen. Autopsisch wurde eine generalisierte Amyloidose gefunden mit hochgradigem Befall des Herzens.

Bei einer Patientin mit Hauptmanifestation der Amyloidose im Nervensystem bestand eine allgemeine Niedervoltage im Elektrokardiogramm. Die Sarkolemmen leuchteten im polarisierten Licht grün auf. Bindegewebe und Adventitia waren im mittleren bis starken Ausmaß in allen Fällen beteiligt.

Neuropathie und Amyloidbefall der Rektumschleimhaut

In zwei Fällen war die Amyloidose unter dem Bild einer "Polyneuritis" der unteren Extremitäten, später auch der oberen Extremitäten aufgetreten. In einem histologischen Präparat hatten mucöses, submucöses und perivaskuläres Bindegewebe massiv, die Sarkolemmen mäßig Amyloid eingelagert. Hier traten auch Glaskörpertrübungen, Exophthalmus, Pupillenstarre und Elektrokardiogramm-Veränderungen auf. In dem zweiten Fall war der Bindegewebsbefall leicht, die Sarkolemmen waren fraglich betroffen; es bestanden weiter keine Symptome.

Bei der Patientin mit einem Lupus erythematodes visceralis waren Opticusatrophie und neurologische Symptome aufgefallen, die auf eine Myelo- oder Encephalopathie hinwiesen. Ein anderer Patient zeigte ebenfalls einen neurologischen Nebenbefund, der nicht^{im} peripheren Neuron lokalisiert sein konnte. Bei beiden waren sämtliche Bindegewebsstrukturen mäßig bis massiv von Amyloid befallen, die Sarkolemmen leicht. Beide Patienten waren von dysplastischem Konstitutionstyp.

Enteropathie und Amyloidbefall der Rektumschleimhaut

Eine Patientin litt an einem malabsorption-Syndrom. Mucöses und submucöses Bindegewebe hatten wenig, das perivaskuläre Bindegewebe mäßig viel Amyloid eingelagert. Die Sarkolemmen waren frei.

Bei den übrigen Patienten bestanden keine Symptome von seiten des Magen-Darm-Traktes.

Paraproteinämie und Amyloidbefall der Rektumschleimhaut

Ein Paraprotein war bei 6 Patienten festgestellt worden. Nur in dieser Gruppe fand ich eine lokalisierte, perikollagene Amyloidablagerung. Die Amyloiddepots wurden in 2 Fällen im perivaskulären Bindegewebe, in einem Fall in der Muscularis mucosae angetroffen. Ein Patient hatte in der ersten Biopsie Amyloiddepots nur im mucösen Bindegewebe gezeigt, später kamen diffuse Ablagerungen im übrigen Bindegewebe und den Sarkolemmen hinzu.

Bei zwei Patienten wurde lediglich diffuses Amyloid gefunden, in einem Fall leichter Befall nur des submucösen Gewebes, im anderen leichter Befall der Bindegewebsstrukturen und Sarkolemmen.

Purpura und Amyloidbefall der Rektumschleimhaut

Zwei Patienten litten an haemorrhagischer Diathese. Die Amyloidablagerungen waren mäßig bis massiv in Bindegewebe und Sarkolemmen.

Proteinurie und Amyloidbefall der Rektumschleimhaut

In 12 Fällen waren Angaben über die Nierenfunktion vorhanden. Bei 7 Patienten bestand Proteinurie.

Die Proteinurie war bei einer Patientin stärker ausgeprägt mit 7 - 8‰ n.Esbach. Die Patientin litt an einer Lungentuberkulose und zeigte elektrophoretisch Erhöhung der-alpha-2-Globuline und Paraproteinämie. Histologisch fand sich scholliger Amyloidbefall in den Sarkolemmen der Muscularis mucosae. Es besteht die Möglichkeit, daß zusätzlich eine

periretikuläre Amyloidose nach Lungentuberkulose entstand. Wie oben bei den periretikulären Amyloidosen beschreiben, kommt eine Proteinurie auch bei alleinigem Befall der submucösen Arteriolen vor. Submucosa war bei der Rektumbiopsie der Patientin nicht erfasst worden.

Bei einer Patientin mit leichtem Befall des submucösen Bindegewebes kombiniert mit periretikulärem Amyloid in den Gefäßen bestand Eiweißopaleszenz.

Die Proteinurie war bei weiteren 5 Patienten geringgradig und quantitativ meist nicht erfassbar. In einem Fall betrug sie 1,8 ‰ n.Esbach. Die Amyloidablagerungen entsprachen nur dem perikollagenen Typ und waren mäßig bis hochgradig ausgeprägt.

Die Häufigkeit der Proteinurie bei perikollagener Amyloidose erscheint verfälscht ohne Berücksichtigung des klinischen Bildes : Herzinsuffizienz in zwei Fällen, die zu Stauungsproteinurie führen kann; rezidivierende Pyelonephritiden bei der einen und eine eventuell mögliche Whire-loop-Nephritis unter dem Gesamtbild des Lupus erythematodes visceralis bei der anderen Patientin. Bei einem Patienten waren genauere klinische Daten nicht zu erhalten.

Diskussion

Die von MISSMAHL et al. (HELLER, SOHAR, GAFNI,²¹) getroffene Einteilung in periretikuläre und perikollagene Amyloidosen mit unterschiedlicher Lokalisation des Amyloid je nach Vorkommen der beiden Faserarten war die Grundlage der Betrachtung und Eingliederung der hier beschriebenen Amyloidosen.

Bei periretikulären Amyloidosen fand ich in allen Fällen Amyloid in den Arteriolen der Mucosa oder der Submucosa, meist

in beiden gleichzeitig. Hatte die Amyloidose in den Arterio-
len ein stärkeres Ausmaß erreicht, trat Amyloid auch in den
Kapillaren auf. Hieraus kann auf Beginn der Ablagerungen in
den Arteriolen geschlossen werden. In Ausnahmefällen fand
sich ein vorwiegender Kapillarbefall. Auffällig war, daß
7 Patienten, deren Kapillaren stärker Amyloid eingelagert
hatten als die Arteriolen, nicht älter als bis zu 40 Jahren
waren. Es muß offen bleiben, ob in der Beziehung eine Alters-
abhängigkeit besteht oder ob der Befund sich ätiologisch er-
klärt. Denn bei den über 60-jährigen Patienten findet sich
zwar dementsprechend ein geringerer Kapillarbefall, aber es
überwiegt als Grundkrankheit die chronische Emphysembronchitis
mit leichter Ausprägung der Amyloidose.

Die Untersuchung von mehreren in Abständen entnommenen Rektum-
biopsien eines Patienten erlaubt bestimmtere Aussagen über den
Ablauf der Amyloideinlagerung. Die anhand von Zustandbildern
getroffene Feststellung - Beginn in den Arteriolen der Mucosa
und der Submucosa - wurde bestätigt, ebenso der in Ausnahme-
fällen stärkere Kapillarbefall. Eine Zunahme des Amyloid fand
sich an Arteriolen und Kapillaren, eine Rückbildung wurde eher
bei den Kapillaren gesehen. Im allgemeinen überwog jedoch die
Tendenz zur Zunahme der Ablagerungen, in einem Fall blieb das
histologische Bild stationär.

Die Aussage über die häufigste Amyloidlokalisation bei Beginn
der Erkrankung ließ sich durch Betrachtung der Präparate im
Hinblick auf Ablagerungen in den Lymphfollikelarteriolen erwei-
tern. Vermutlich werden diese Arteriolen zuerst befallen.
Daraus ergeben sich zwei Folgerungen : bei Durchführung einer
Rektumbiopsie sollte stets genügend Submucosa entnommen werden,
und eine periretikuläre Amyloidose sollte erst dann als höchst
unwahrscheinlich ausgeschlossen werden, wenn submucöse Lymph-
follikel gefunden werden, deren zuführende Arteriole frei von
Amyloid ist.

Andere Untersucher beobachteten ebenfalls einen Zusammenhang
zwischen Amyloid und retikulären Fasern. DAHLIN¹⁵⁾ beschreibt
1950 bei Amyloidose nach Tuberkulose Ablagerungen im "zarten
Retikulumgerüst der Organe, gerade außerhalb des kapillären
Endothels" sowie in der Tunica media kleinerer Gefäße.

HEPTINSTALL und JOEKES ³⁰⁾ berichten 1960 über 11 Fälle, in denen mittels Nierenbiopsie renales Amyloid nachgewiesen wurde. Es handelte sich um Amyloidosen nach chronischen Entzündungen. Amyloid wurde gefunden in den Glomerulumschlingen und Basalmembranen und in Arteriolen und Arterien. Die Autoren konnten keine Korrelation feststellen zwischen Glomerulumbefall und Arterienbefall. SCHNEIDER ⁵⁷⁾ wies 1964 in Leber, Milz und Nieren von Versuchstieren, bei denen eine experimentelle Amyloidose erzeugt worden war, vergrößerte Reste retikulärer, versilberbarer Fasern nach und nimmt an, daß das experimentelle Amyloid sich zuerst an diesen Fasern niederschlägt. JANIGAN ³³⁾ konnte in neuester Zeit die engen Beziehungen zwischen retikulärer Faser und Amyloid feststellen.

Bei perikollagenen Amyloidosen fielen zwei verschiedene Ablagerungstypen auf, die deutlich zu unterscheiden waren. Bei dem einen Typ fand sich Amyloid diffus verteilt. Mit zunehmender Ausprägung der Amyloidose waren nacheinander submucöses, mucöses und perivaskuläres Bindegewebe und die Sarkolemmen befallen. Das Ausmaß der Amyloideinlagerung zeigte sich gleichzeitig in der steigenden Intensität der anomalen grünen Polarisationsfarbe.

Bei dem anderen Typus traten lokalisierte Amyloiddepots auf, die in dieser Art der Ablagerung -herdförmig disseminiert mit gleichbleibend intensiver Doppelbrechung - dem periretikulären Bild äußerlich ähnelten. Die Depots wurden jedoch nur im Verbreitungsgebiet der kollagenen Fasern gefunden, d.h. im mucösen, submucösen oder perivaskulären Bindegewebe oder in den Sarkolemmen. In einem Fall fanden sich nebeneinander diffuse und lokalisierte Ablagerungen.

Die perikollagene diffuse Amyloidose beginnt im mucösen oder submucösen Bindegewebe, die lokalisierte Amyloidose kann allein in der Submucosa Depots aufweisen. Es gilt daher auch für die perikollagene Amyloidose die Forderung nach genügend in die Tiefe reichender Gewebsentnahme. Bei der diffusen Amyloidose kann die Beurteilung allein anhand des Bindegewebes schwierig sein, da durch zu dünne oder zu dicke Präparate die anomale Polarisationsfarbe verändert werden kann. In solchen Fällen ist grünes Aufleuchten der Sarkolemmen beweisend für

eine perikollagene Amyloidose.

Die typische Ablagerung von Amyloid im Bindegewebe und in den Sarkolemmen bei Amyloidosen ohne vorhergehende Erkrankung oder mit Myelom wird von vielen Autoren beobachtet. BRODY et al.¹⁰⁾ fanden Amyloid in der Muscularis mucosae und den Gefäßen des Jejunum sowie im Peri- und Endomysium der Skelettmuskulatur. LINDSAY³⁸⁾ beobachtete ausgedehntes Amyloid in der Muscularis mucosae und den Gefäßen des gesamten Intestinaltraktes und ausgeprägten Befall der Sarkolemmen des Myocard. SYMMERS⁶⁵⁾ beschreibt zwei Ablagerungsmodi im Gastrointestinaltrakt: in Media und Adventitia der Gefäßwände und zwischen den Muskelzellen. HÄLLEN und RUDIN²⁸⁾ beschreiben 51 Fälle von "klassischer" primärer Amyloidose und Amyloidose bei Myelom, bei denen sie perikollagenes Amyloid fanden. DAHLIN et al.¹⁵⁾ untersuchten Rektumbiopsien von 20 Patienten mit primärer systematisierter Amyloidose und fanden Amyloidablagerungen am häufigsten und ausgedehntesten im submucösen Bindegewebe und in den Gefäßwänden, nicht ganz so häufig in der Muscularis mucosae.

Nach Untersuchung aller mir vorliegenden Rektumbiopsien kann rückblickend die von MISSMAHL et al.²¹⁾ getroffene Einteilung in periretikuläre und perikollagene Form bestätigt werden, da jede der Amyloidosen Ablagerungen im Sinne des einen oder des anderen Typus zeigte, nur in einem Präparat fanden sich beide Typen nebeneinander.

Bei Gegenüberstellung der verschiedenen Grundkrankheiten und des histologischen Befundes fielen bei den periretikulären Amyloidosen charakteristische Bilder auf: bei unspezifischen chronischen Erkrankungen der Lungen, insbesondere der Bronchien, die leichteste Form mit geringen Ablagerungen in den Arteriolen; bei Osteomyelitis etwas stärkerer Befall der Arteriolen und teilweise leichter Befall der Kapillaren; bei Tuberkulose insgesamt hochgradiger Befall mit Betonung im Kapillarbereich; bei rheumatischen Erkrankungen ebenfalls hochgradiger Befall, aber mehr im Bereich der Arteriolen. Emphysembronchitis und Osteomyelitis können als lokalisierte chronische Entzündungsprozesse mit leichterem Amyloidbefall aufgefasst werden, während Lungentuberkulose und Rheumatische Erkrankungen eher chronische Entzündungen des Gesamtorganismus

darstellen und zu ausgeprägter Amyloidose führen. Diese Vorstellung wird unterstützt durch folgende Beobachtung: wenn sich die Tuberkulose als spezifische Osteomyelitis manifestierte, entsprach das histologische Bild dem der unspezifischen Osteomyelitis.

Außerdem hatte ich Beziehungen feststellen können zwischen Amyloidmenge und dem Zeitraum, in dem es nach Beginn der Ersterkrankung zum Auftreten eines nephrotischen Syndroms kam. Je früher nephrotische Symptome auftraten, desto stärker war im allgemeinen die Amyloidose ausgeprägt, je länger dieser Zeitraum, desto geringer die Amyloidablagerungen. Diese Beobachtung läßt sich ebenfalls mit der Art der Grundkrankheit in Beziehung setzen: eine kürzere klinische Manifestationszeit der Amyloidose trat bei rheumatischen Erkrankungen auf mit ihrem massiven Amyloidbefall, die längste bei Emphysembronchitiden mit der leichtesten Form des Amyloidbefalls.

Über Beziehungen zwischen jeweiliger Grundkrankheit und histologischem Bild fand ich wenig Literaturangaben. TERBRÜGGEN⁶⁷⁾ unterscheidet "Sagomilztyp" mit perikapillärem Befall und Freibleiben der kleinen Arterien und den "Schinkenmilztyp" mit Befall der kleinen Arterien und der Glomerula. Der "Sagomilztyp" soll sich nach langer Krankheitsdauer - 10 bis 30 Jahre -, nach Bronchiektasen und nach chronisch-produktiver Tuberkulose entwickeln. Der "Schinkenmilztyp" soll frühzeitiger entstehen, über eine besondere Art von auslösenden Krankheiten werden keine Angaben gemacht. HEPPTINSTALL und JOEKES³⁰⁾ fanden in Nierenbiopsien stärkeren Amyloidbefall der Glomerula nach Tuberkulose, geringeren nach Osteomyelitis. JACOBI und GRAYZEL³²⁾ untersuchten 84 Fälle von Amyloidose nach Tuberkulose. Sie wiesen Amyloid in allen Organen nach, in Blutgefäßen, im Binde- und Fettgewebe, im Herzen und der Skelettmuskulatur. Sie fanden Milzamyloid sowohl vom Typ der "Sagomilz" wie auch der "Schinkenmilz". In der Leber beschrieben sie massive Ablagerung entlang den Leberzellbalken, also im Kapillarbereich, etwas weniger ausgeprägt in den Arterienwänden in den portalen Dreiecken. ENNEVAARA et al.¹⁸⁾ berichten über 3 Fälle von Amyloidose nach Morbus Bechterew. Bei 2 Patienten waren

Nierenbiopsien durchgeführt worden. Glomerula, Basalmembranen der Tubuli und die Wände kleinerer Gefäße enthielten Amyloid. Die Rektumbiopsie des dritten Patienten zeigte Amyloid in Kappillaren und Stroma der Mucosa. Submucosa war offensichtlich nicht miterfasst worden.

Auffällig ist die Zunahme von chronisch-eitrigen Bronchitiden und rheumatischen Erkrankungen als Grundleiden. 1933 stellte ROSENBLATT ⁵⁵) 125 Fälle von sekundärer Amyloidose zusammen : in einem Fall bestand eine chronische Arthritis, chronische Bronchitiden werden nicht angeführt, es überwiegt bei weitem die Tuberkulose. MOSCHCOWITZ ⁵¹) meint 1936 : " das gleichzeitige Auftreten von deformierender Arthritis und Amyloidose wird zu selten berichtet, um mehr zu sein als ein zufälliges Nebeneinander ; aller Wahrscheinlichkeit nach ist die Arthritis nicht die Ursache der Amyloidose ". GORDIN ²⁴) beschreibt dagegen 1941 5 Fälle schwerer Nephrose, wahrscheinlich Amyloidnephrose, mit vorangehender primär-chronischer Polyarthritits. BRIGGS ⁹) berichtet 1961 bei insgesamt 53 Patienten über 4 Fälle mit rheumatischer Arthritis (ca.8%) und 3 Fälle mit Bronchiektasen (ca. 6%). HEPTINSTALL und JOEKES ³⁰) fanden in ihrer Zusammenstellung von 11 Fällen mit biopisch bewiesenem renalen Amyloid in einem Fall rheumatoide Arthritis (ca. 9%), in 2 Fällen chronisch-eitrige Lungenerkrankungen (ca.18%). ENNEVAARA et al ¹⁸) berichten 1963 über 3 Amyloidosefälle nach ankylosierender Spondylitis (Morbus Bechterew). In dieser Zusammenstellung fand ich in ca. 28% eine rheumatische Erkrankung (dabei primär-chronische Polyarthritits 12%, Morbus Bechterew 7%) und in ca. 17% chronisch-eitrige Bronchitiden.

Für diese Entwicklung gibt es zwei Erklärungen : entweder eine bessere Diagnostik oder eine reelle Zunahme dieser Erkrankungen als ätiologische Faktoren der Amyloidose. Nach MISSMAHL's und meinen Beobachtungen dürfte für Amyloidosen nach chronischen Bronchitiden eher die erste Möglichkeit in Betracht kommen : Die Amyloidablagerungen sind so gering, daß sie meist im Lichtmikroskop nicht gesehen werden und erst bei Betrachtung im polarisierten Licht sichtbar werden. Nach rheumatischen Erkrankungen findet sich eher massives Amyloid. TEILUM ⁶⁶) zeigte 1952, daß es bei

experimentellen Amyloidosen zu verstärktem und vorzeitigem Amyloidbefall bei gleichzeitiger Cortisongabe kommt. Die in letzter Zeit immer häufiger durchgeführte Cortisontherapie bei rheumatischen Erkrankungen könnte daher theoretisch zu einem verstärkten und häufigeren Auftreten der Amyloidose führen.

Für die Beziehungen zwischen klinischer Symptomatik und histologischem Bild bei periretikulären Amyloidosen ergab sich folgendes: Eine Proteinurie trat außer bei einem Patienten in allen Fällen auf. Das histologische Bild zeigte, daß das Ausmaß der Proteinurie nicht an den Amyloidbefall der Kapillaren gebunden war. Wurde jedoch Amyloid in den Kapillaren gefunden, fehlte eine stärkere Proteinurie nie. Hieraus schließe ich, daß bei Ablagerung in den Kapillaren der Rektumschleimhaut die generalisierte Amyloidose und damit auch die der Nieren einen Grad erreicht hat, die zu ausgeprägterer Schädigung dieses Organs führt.

Im Serumeiweißbild bei Amyloidose interessiert vor allem das Verhalten von Albuminen und alpha-2-Globulinen. Waren beide Fraktionen im Bereich oder gerade noch an der Grenze der normalen Werte, so waren die Kapillaren nicht oder wenig von Amyloid befallen. Bei hochgradiger Albuminverminderung und stark erhöhter alpha-2-Globulinfraktion wurde massives Amyloid in den Kapillaren gefunden. In den mittleren Bereichen der Albuminverminderung und alpha-2-Globulinvermehrung fanden sich alle Stufen der Amyloideinlagerung in die Kapillaren. Der Befall der Arteriolen zeigte keine typische Verteilung. Mit Zunahme des relativen Anteiles der alpha-2-Globuline wurde gleichzeitig eine stärkere Proteinurie gefunden, so daß ein unmittelbarer Zusammenhang zwischen Kapillaramyloid und alpha-2-Globulin fraglich wird.

Die Ödemneigung zeigte keine Beziehung zum Amyloidbefall, eher zu Proteinurie und Eiweißbild, so daß nicht auf einen durch Amyloidbefall bedingten Gefäßfaktor geschlossen werden kann.

Eine Hypertonie mit diastolischen Blutdruckwerten über 100 mm Hg wurde bei 5 Patienten (ca. 12 %) gefunden. In der Rektumschleimhaut fand sich wenig Amyloid in den Arteriolen, die

Kapillaren blieben in den meisten Fällen frei.

Während die Proteinurie außer in einem Fall regelmäßig beobachtet wurde, trat eine Niereninsuffizienz in etwas 60% der Fälle auf. Bei leichter bis mäßiger Retention harnpflichtiger Substanzen fand sich ein leicht bis stärker ausgeprägter Amyloidbefall in der Rektumschleimhaut. Bei Patienten, die zur Zeit der Rektumbiopsie urämisch waren, wurde leichter bis massiver Befall gefunden. Der Befund, der in dieser Isolierung keine Schlüsse zwischen Amyloidbefall des Rektum und exkretorischer Nierenfunktion erlaubt, gewinnt neue Aspekte, wenn gleichzeitig die Blutdruckverhältnisse betrachtet werden. Bei urämischen Patienten wurde entweder massiver Amyloidbefall in der Rektumschleimhaut gefunden und Normo- bis Hypotonie, oder ein geringer Amyloidbefall fand sich vergesellschaftet mit Hypertonie. Für die Patienten mit leicht erhöhten Retentionswerten für harnpflichtige Substanzen fand sich ebenfalls diese Beziehung, wenn auch nicht in allen Fällen.

Zur Deutung dieses Befundes ergeben sich mehrere Möglichkeiten: Es besteht eine renal oder extrarenal bedingte Hypertonie, die auch durch die Grundkrankheit ausgelöst sein könnte. Durch diese Hypertonie und die zusätzliche Amyloideinlagerung kommt es zu einer stärkeren Schädigung der Nierenfunktion, die zu Urämie führt, obwohl die generalisierte Amyloidablagerung noch nicht hochgradig ist. Oder es handelt sich um einen besonderen Verteilungstyp des Amyloid mit bevorzugtem Befall der Niere bei gering ausgeprägtem Befall anderer Organe und damit auch der Rektumschleimhaut. Dabei wäre die Hypertonie nicht mehr als ein nebeneingetragener Befund. Eine dritte Möglichkeit wäre, daß es durch eine bestimmte Amyloidverteilung innerhalb der Niere zu einer renalen Hypertonie und Niereninsuffizienz käme. Dagegen spricht, daß bei anderen Patienten ebenfalls geringer Amyloidbefall im Rektum und Hypertonie gefunden wurden, ohne daß es bereits zu Zeichen einer Niereninsuffizienz gekommen war.

Weiterhin ist hier daran zu denken, daß unter Umständen bei jenen Patienten mit stärkerem Amyloidbefall der Kapillaren in der Rektumschleimhaut, d.h. also jenen ohne Hypertonie, die Nebenniere von Amyloid befallen war und hierdurch ein latenter

Morbus Addison entstand.

Hepato- und Splenomegalie traten bei Patienten auf, die viel Amyloid in der Rektumschleimhaut abgelagert hatten. Die abgelagerungen waren geringer in einigen Fällen, bei denen gleichzeitig Grundkrankheiten bestanden, die unabhängig von der Amyloidose zu Leber- und Milzvergrößerung führen können. Ebenso verhielt es sich mit dem Auftreten von Erbrechen und Durchfällen. Diese Symptome wurden nur bei Patienten beobachtet, die massive Amyloideinlagerungen aufwiesen.

Bei einigen Patienten war der Verlauf der Amyloidose in mehreren Rektumbiopsien verfolgt worden. Dem morphologischen Ablauf konnte ich die klinische Symptomatik gegenüberstellen. Es ergaben sich Beziehungen zu Proteinurie, Serumeiweißbild und Verhalten der harnpflichtigen Substanzen. Einige Patienten zeigten mit Zunahme des Amyloidbefalls eine Erhöhung der Retentionswerte. Bei zwei weiteren Patienten konnte das Ergebnis der Therapie im klinischen Bild und je sieben Rektumbiopsien verfolgt werden. Beide Patienten litten an einer Osteomyelitis. In einem Fall war es anfänglich zu steigender Proteinurie und zunehmender Verschlechterung des Serumeiweißbildes gekommen. Ein halbes Jahr nach dem Auftreten des nephrotischen Syndroms wurde das befallene Bein amputiert. Danach verminderten sich die Amyloideinlagerungen, in den Kapillaren mehr als in den Arteriolen. Die Proteinurie ging leicht zurück, das Serumeiweißbild besserte sich mit Anstieg der Albumine und Rückgang der alpha-2-Globuline. Bei dem zweiten Patienten war die Osteomyelitis mit Antibiotika behandelt worden, eine osteomyelitische Fistel schloss sich nach zwei Jahren. Das Amyloid nahm nur in den Kapillaren ab, doch in den Arteriolen zu. Gleichzeitig verbesserte sich zwar das Serumeiweißbild - Anstieg der Albumine und Rückgang der alpha-2-Globuline - doch die harnpflichtigen Substanzen im Serum stiegen leicht an. Der therapeutische Erfolg der Amputation muß höher bewertet werden, da es nicht erst zu einer Niereninsuffizienz kam, die die Prognose sehr verschlechtert.

Wenn im Verlauf einer Osteomyelitis Proteinurie und Odeme auftreten, sollten mehrere Rektumbiopsien durchgeführt werden. Wird Amyloid in der Rektumschleimhaut gefunden und ein Fortschreiten der Amyloidose festgestellt, sollte chirurgisch vorgegangen

werden, noch ehe es zu Anzeichen für eine Niereninsuffizienz kommt.

Bei den Patienten, die an den Folgen der Amyloidose verstarben, wurde als Todesursache am häufigsten Urämie angegeben. Das histologische Bild zeigte massiven Amyloidbefall in der Rektumschleimhaut. Als Grundkrankheiten hatten dementsprechend vorwiegend rheumatische Erkrankungen und Tuberkulose vorgelegen.

Die periretikuläre Amyloidose, die bei allen hier wiedergegebenen Krankengeschichten nach chronischen Entzündungen erworben auftrat, manifestierte sich als nephrotisches Syndrom mit typischen Symptomen - Proteinurie, Ödeme - und Befunden - Hypoproteinämie, Verminderung der Albumine, Vermehrung der alpha-2-Globuline. Waren die Amyloidablagerungen in der Rektumschleimhaut stärker ausgeprägt, oder bestand gleichzeitig eine Hypertonie, traten Symptome der Niereninsuffizienz auf. Ebenfalls bei stärker ausgeprägtem Amyloidbefall wurden Hepato- und Splenomegalie festgestellt und Symptome seitens des Magen-Darm-Traktes beobachtet. In keinem Fall fanden sich neurologische Ausfallserscheinungen. Amyloid wurde nur in den Gefäßwänden gefunden. Es konnten keine eindeutigen Beziehungen zwischen Arteriolen- oder Kapillarenbefall und einzelnen Symptomen festgestellt werden. Eher bestand eine quantitative Beziehung: Ab einem mittleren Ausmaß des Kapillarbefalls traten die Krankheitssymptome und -befunde häufiger und in höherem Schweregrad auf, wohl als Ausdruck der insgesamt stärker fortgeschrittenen Amyloidose. Die einzelnen Grundkrankheiten zeigten unterschiedliche Amyloidablagerung in der Rektumschleimhaut, sowohl mengen- wie verteilungsmäßig. Es könnte bei Berücksichtigung der Grundkrankheit daher aus dem histologischen Befund der Rektumbiopsie - unter Vorbehalt - eine Prognose abgeleitet und die Ergebnisse der Therapie kontrolliert werden.

JACOBI und GRAYZEL ³²⁾ fanden bei 84 Patienten mit Amyloidose nach Lungen- und Knochentuberkulose Symptome der Nierenerkrankung. Das Vorhandensein von Kavernen begünstigte das Auftreten der Amyloidose, wie wir es auch bei unseren Patienten beobachteten. HEPTINSTALL und JOEKES ³⁰⁾ hatten bei

elf erworbenen Amyloidosen, die mittels Nierenbiopsie gesichert worden waren, keine Beziehung zwischen Ausmass der Ablagerungen und Schwere der immer bestehenden Nierensymptomatik herstellen können. Sie fanden u.a. durch Amyloid hochgradig veränderte Glomerula bei mäßiger Proteinurie und normalen Retentionswerten. Bei sechs ihrer Patienten (55%) hatten Hypertonien bestanden mit diastolischen Blutdruckwerten über 100 mm Hg., bei uns waren es fünf von 42 (12%). JACOBI und GRAYZEL ³²⁾ hatten in keinem Fall eine Hypertonie festgestellt. BRIGGS ⁹⁾ berichtet über 73 Patienten mit Amyloidose. In 53 Fällen lagen chronische Entzündungen vor, es handelte sich also um erworbene Amyloidosen. Proteinurie bestand immer, die Hälfte der Patienten verstarb in der Urämie. Drei Patienten mit Morbus Bechterew, die von ENNEVAARA et al. ¹⁸⁾ untersucht wurden, wiesen ebenfalls Symptome der Nierenerkrankung auf : Proteinurie in allen 3 Fällen, Niereninsuffizienz in einem Fall. MARTIN et al. ³⁹⁾ untersuchten 1966 Nierenbiopsien von 14 Patienten mit primären und sekundären Amyloidosen auf Beziehungen zwischen histologischem und klinischem Befund. Ein Patient mit reichlich Amyloid in den Glomerula hatte lediglich eine Proteinurie. Elf Patienten zeigten ein nephrotisches Syndrom. Von diesen hatten drei ein multiples Myelom, vier eine primäre und vier eine sekundäre Amyloidose. Eine Korrelation zwischen Schwere des nephrotischen Syndroms und Amyloidmengen in der Niere war nicht eindeutig herzustellen. Bei drei Patienten bestand Niereninsuffizienz, es handelte sich um Amyloidose nach Myelom, nach Osteomyelitis und nach regionaler Enteritis. Die Amyloidablagerungen waren ausgeprägt gewesen. Diese Ergebnisse entsprechen teilweise den unsrigen : Proteinurie und Ödemneigung sind nicht eindeutig mit dem Ausmaß des Amyloidbefalls in Beziehung zu setzen, aber bei Auftreten einer Niereninsuffizienz findet sich ein allgemein stärker ausgeprägter Amyloidbefall. Sie widersprechen unseren Ergebnissen im Hinblick auf die Art der Amyloidose, da bei unseren Patienten nephrotisches Syndrom und Niereninsuffizienz überwiegend bei Amyloidosen nach chronischen Entzündungen beobachtet wurden.

In keiner der hier wiedergegebenen Arbeiten wird über Neuro-pathie noch über das alleinige Auftreten einer Entero- oder Myokardiopathie berichtet.

Das Serumeiweißbild wurde von SCHNEIDER ⁵⁸⁾ und SCHEURLLEN ⁵⁶⁾ bei experimentell erzeugten Amyloidosen untersucht. Sie fanden übereinstimmend Verschiebungen im Albumin - Globulin - Quotienten : Verminderung der Albumine und Vermehrung der alpha-2-Globuline, weniger ausgeprägt auch der beta-Globuline. Über Proteinurie finden sich keine Angaben.

Die Frage, ob Amyloidablagerungen reversibel seien, wurde häufiger aufgeworfen. MOSCHCOWITZ ⁵¹⁾ meint, eine klinische Reversibilität sei mit großer Wahrscheinlichkeit vorhanden; ob damit auch ein morphologischer Rückgang des Amyloid verbunden sei, erschiene fraglich. PARKINS und BYWATERS ⁵³⁾ zitieren einige Autoren, die Rückbildung bei Amyloidosen nach Tuberkulose und Sepsis beobachteten, selber aber bei zwei Patienten mit Amyloidose nach rheumatoider Arthritis nur vorübergehende Besserung der klinischen Symptome feststellten. Der histologische Befund blieb unverändert und mit neuem Schub der Grundkrankheit traten die Symptome der Amyloidose wieder auf. Wir fanden bei unseren Patienten häufiger ein Fortschreiten der Amyloidose, nur bei einem Patienten mit Osteomyelitis zeigte sich ein eindeutiger Rückgang im histologischen Bild.

Für die Beziehungen zwischen klinischem und histologischem Bild bei perikollagenen Amyloidosen ergab sich folgendes :

Eine Myocardiopathie trat nur auf, wenn die Sarkolemmen in der Muscularis mucosae der Rektumschleimhaut Amyloid eingelagert hatten. Gleichzeitig waren die Bindegewebsstrukturen befallen. In drei Fällen, in denen die Herzerkrankung klinisch manifest war, muß eine idiopathische Amyloidose angenommen werden. In einem Fall von genetischer Amyloidose mit Hauptmanifestation im peripheren Nervensystem fanden sich lediglich typische Veränderungen im Elektrokardiogramm. Bei fünf Patienten wurde leichter Amyloidbefall der Sarkolemmen gefunden, ohne daß Symptome einer Herzerkrankung bekannt waren.

Eine Neuropathie unter dem klinischen Bild einer Polyneuritis war bei 2 Patienten aufgetreten. Das klinische Bild war schwer bei einer Patientin mit massivem und leichter bei einem Patienten mit geringerem Amyloidbefall der Rektumschleimhaut. Bei 2 Patienten hatten Symptome einer Myelo- oder Encephalopathie bestanden, die Genese - bedingt durch die Grundkrankheit, durch Amyloidablagerungen oder aus anderer Ursache - kann klinisch nicht festgestellt werden.

Eine Enteropathie zeigte sich bei einer Patientin, und zwar als malabsorption-Syndrom. Die Sarkolemmen der Muscularis mucosae waren frei von Amyloid, so daß es sich vermutlich nicht um eine Motilitätsstörung handelt, sondern um eine Resorptionsstörung durch Amyloidablagerungen im mucösen und perivasculären Bindegewebe.

Eine Paraproteinämie war bei fast der Hälfte der Patienten (sechs von dreizehn) nachgewiesen worden. Einzig in dieser Gruppe trat lokalisiertes perikollagenes Amyloid auf. Bei 2 Patienten wurden diffuse Ablagerungen gefunden. Leber- und Milzvergrößerung waren in dieser Gruppe häufig und ausgeprägt.

Bei der Hälfte der Patienten bestand Proteinurie. Bis auf einen Fall war die Proteinurie leicht, z.T. quantitativ nicht erfassbar. In allen Fällen bestanden gleichzeitig Krankheitsbilder, die unabhängig von der perikollagenen Amyloidose zu Proteinurie führen können. Für einen Patienten konnten wir keine genaueren Angaben erhalten.

Im Serum-Eiweiß-Bild wurde bei den perikollagenen Amyloidosen eine ausgeprägte Dys- oder eine Paraproteinämie gefunden, in einem Fall war das Eiweißbild normal. Über die lokalisierte Amyloidablagerung bei Paraproteinämie wurde oben berichtet. Die Dysproteinämie zeigte sich in einer Verminderung der Albumine und meist einer Vermehrung der gamma-Globuline. Die alpha-2-Globuline waren bei einer Patientin, bei der eine Lungentuberkulose vorlag, deutlich vermehrt.

Die perikollagene Amyloidose trat genetisch bedingt auf in einem Fall, bei Paraproteinämie in 6 Fällen, vermutlich idiopathisch in ebenfalls 6 Fällen. Sie manifestierte sich als

Neuropathie, Myocardiopathie, Enteropathie und als hämorrhagische Diathese. Makroglossie trat bei einem Patienten auf. Bei den Patienten mit Paraproteinämie wurden in einem Fall osteolytische Knochenherde gefunden. Die leichte Proteinurie bei der Hälfte der Patienten ließ sich in keinem Fall eindeutig nur auf die Amyloidose beziehen. Es bestand kein nephrotisches Syndrom. Außer bei einer Patientin mit Lupus erythematoses visceralis waren die harnpflichtigen Substanzen im Serum nie erhöht. Die alpha-2-Globuline waren in fast allen Fällen normal oder an der oberen Normgrenze. Bei einer Patientin mit Paraproteinämie und Lungentuberkulose bestand alpha-2-Globulin-Erhöhung und stärkere Proteinurie.

Amyloid in der Rektumschleimhaut trat auf in submucösem und mucösem Bindegewebe, in der Adventitia der Gefäße und in den Sarkolemmen. Bei 2 Patienten wurden massive Ablagerungen in allen Strukturen gefunden. Das klinische Bild war schwer in beiden Fällen, der eine Patient verstarb drei Monate nach der Rektumbiopsie an den Folgen der Amyloidose.

Zwischen Verteilungsart des Amyloid in der Rektumschleimhaut und dem jeweiligen klinischen Symptomenkomplex bestanden keine eindeutigen Beziehungen. Auffällig war, daß nur bei Paraproteinämie lokalisiertes perikallagenes Amyloid gefunden wurde. Lag eine Herzerkrankung vor, waren die Sarkolemmen der Rektumschleimhaut regelmäßig befallen, doch fand sich umgekehrt dieser histologische Befund - allerdings nur in leichtem Ausmaß - auch bei Patienten ohne derzeitige Symptome einer Herzbeteiligung.

Über das bunte klinische Bild der "primären" Amyloidosen und der Amyloidosen bei Myelom finden sich zahlreiche Angaben in der Literatur. DAHLIN ¹⁵⁾ stellte 1950 55 Fälle zusammen: Die Hälfte der Patienten starb an den Folgen der Amyloidablagerungen im Herzen, 7 Patienten an Niereninsuffizienz. Bei der Hälfte der Patienten wurde Amyloid im Magen-Darm-Trakt gefunden, es bestanden weniger häufig hämorrhagische Diathese, Neuropathie, Makroglossie und Hautmanifestationen. FINDLEY und ADAMS ¹⁹⁾ untersuchten einen Fall mit dem klinischen Bild

einer Sprue, konstriktiver Péricarditis und Hyperästhesie. BRIGGS ⁹⁾ fand bei 20 Patienten mit sogenannter primärer Amyloidose ein nephrotisches Syndrom in 7 Fällen, Anzeichen der Niereninsuffizienz in 5 Fällen, Herzinsuffizienz in 8 Fällen, weniger häufig Parästhesien, Purpura, Makroglossie und malabsorption-Syndrom. MATTHEWS ⁴⁰⁾ berichtet über Herzinsuffizienz, Makroglossie und nephrotisches Syndrom. SYMMERS ⁶⁵⁾ stellte 1956 in einem Überblick über die primäre Amyloidose folgende klinische Symptomatologie auf (nicht vollständig) : Herzinsuffizienz, Dyspnoe, Makroglossie, Heiserkeit, Veränderungen der Skelettmuskulatur, periphere Neuropathie, Dyspepsie, Diarrhoe, Purpura, nephrotisches Syndrom und Urämie. BRIGGS ⁹⁾ , SYMMERS ⁶⁵⁾ und SENN et al. ⁶²⁾ lehnen es ab, zwischen verschiedenen histologischen Typen der Amyloidose zu unterscheiden. Makroskopische und mikroskopische Amyloidverteilung und klinisches Bild überschneiden sich bei "primären" und "sekundären" Amyloidosen. Unterschiede seien eher durch individuelle als durch verschiedene pathogenetische Faktoren bedingt.

Bei unseren Patienten zeigte sich jedoch, daß nicht nur histologisch, sondern auch klinisch Differenzen bestanden. Die periretikuläre Amyloidose, die für unser Einzugsgebiet mit der sekundären Amyloidose nach chronischen Entzündungen identisch ist, manifestierte sich als Nierenerkrankung mit nephrotischem Syndrom und Niereninsuffizienz. Enteropathien und Splanchnomegalie waren Nebenbefunde bei massivem Amyloidbefall. Die perikollagene Amyloidose, - genetisch bedingt , sekundär bei Myelom und idiopathisch - , zeigte das breite Symptomenspektrum der "primären" Amyloidosen und der Amyloidose bei Myelom. Die hierbei in der Literatur häufig angegebene Nierensymptomatik trat bei unseren Patienten wesentlich seltener und in leichtem Grade auf.

In Anbetracht dieser Ergebnisse sind elektronenoptische Untersuchungen durch GIESEKING ²³⁾ von Interesse. Bisher war unklar gewesen, ob retikuläre Fasern ein besonderer Fasertyp seien oder eine unreife Vorstufe kollagener Fasern. GIESEKING stellte die unterschiedliche Feinstruktur und die verschiedene

Herkunft beider Faserarten fest. Damit gewinnt eine Theorie von ZIPRKOWSKI und SOHAR ⁷⁰⁾ neue Bedeutung - die Amyloidose sei eine Erkrankung der faserbildenden Zellen, die unfähig würden zur Bildung normaler kollagener oder retikulärer Fasern.

ZUSAMMENFASSUNG

- 1) Die Unterscheidung von periretikulären und perikollagenen Amyloidosen ist im histologischen Präparat der Rektumschleimhaut, die durch Rektumbiopsie gewonnen wird, eindeutig möglich.
- 2) Bei den periretikulären Amyloidosen lagert sich Amyloid in der Rektumschleimhaut an folgenden Stellen ab: in den Kapillaren und Arteriolen der Mucosa und in den Arteriolen der Submucosa, weniger ausgeprägt in den kleinen Venen. Der Beginn der Amyloidablagerungen findet sich in der Regel in den Arteriolen, wobei den zuführenden Arteriolen der submucösen und mucösen Lymphfollikel besondere Bedeutung zukommt.
- 3) Bei den perikollagenen Amyloidosen lagert sich Amyloid in der Rektumschleimhaut an folgenden Stellen ab: in dem bindegewebigen Stroma von Mucosa und Submucosa, in dem perivaskulären Bindegewebe von Arteriolen und kleinen Venen und in den Sarkolemmen der Muscularis mucosae. Die Ablagerung kann lokalisiert oder generalisiert erfolgen. Der Beginn der Amyloidablagerungen findet sich in der Regel im submucösen und mucösen Bindegewebe.
- 4) Bei den periretikulären Amyloidosen zeigte der Befall von Arteriolen und Kapillaren quantitativ und qualitativ Beziehungen zu der jeweilig vorliegenden Grundkrankheit, durch die es zur Ausbildung der Amyloidose gekommen war. Die Amyloidose manifestierte sich als nephrotisches Syndrom und, bei weiterem Fortschreiten, als Niereninsuffizienz.
Eine Hypertonie wurde gefunden, wenn nur die Arteriolen befallen waren.
- 5) Bei den perikollagenen Amyloidosen wurde bei lokalisiertem Ablagerungstyp immer eine Paraproteinämie festgestellt. Das klinische Bild bei generalisiertem Ablagerungstyp war vielfältig, Symptome einer Nierenerkrankung traten hinter anderen Symptomenkomplexen zurück.

PATIENTENVERZEICHNIS

1) Patienten mit periretikulärer Amyloidose

Legende :

- Spalte 1 : Name des Patienten, in abgekürzter Form, und Geschlecht (männlich - p, weiblich - ♀).
- Spalte 2 : Alter des Patienten zum Zeitpunkt der (ersten) Rektumbiopsie.
- Spalte 3 : Histologischer Befund in der Reihenfolge : Kapillaren der Mucosa, Arteriolen der Mucosa, Arteriolen der Submucosa.
- Spalte 4 : Grundkrankheit.
- Spalte 5 : Intervall (in Jahren) vom Beginn der Grundkrankheit bis zum Auftreten von Symptomen der Amyloidose.
- Spalte 6 : Ausmass der Proteinurie in ‰ n.Esbach bzw. tägliche Eiweissausscheidung in Gramm.
- Spalte 7 : Verhalten der harnpflichtigen Substanzen im Serum : Kreatinin in mg ‰; Harnstoff in mg ‰.
- Spalte 8 : Mittlere Blutdruckwerte in mm Hg.
- Spalte 9 : Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit in mm n.W.
- Spalte 10 : Gesamteiweis in g‰; Anteil der einzelnen Eiweissfraktionen in rel.‰
- Spalte 11 : Sonstige klinische Befunde und Symptome :
- L -LL - LLL : leichte - mäßige - ausgeprägte - Lebervergrößerung
- M -MM - MMM : leicht - mäßige - ausgeprägte Milzvergrößerung
- U -UU - UUU : leichte - mäßige - ausgeprägte - Uemneigung
- E - : Erbrechen
- D - : Durchfälle

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Ar.W.ρ	20	+	Osteomyel.	5	- 9g	normal	normal	110/150	3,3; 40/6/15/15/22	00
		+			- 9g	normal	normal	104/154	3,0; 31/3/34/19/ 0	00
		+			- 11g	normal	normal	150/159	3,2; 23/1/50/20/14	22,00
		+			- 10g	normal	normal	50/90	3,4; 33/1/20/10/14	00
		0			- 10g	normal	normal	55/90	4,4; 29/3/50/17/ 6	00
		0			- 12g	normal	normal	40/60	4,2; 45/6/24/11/ 3	00
		0			- 11g	normal	normal	50/67	3,2; 30/1/20/10/19	1,1,0
Ma.P.ρ	01	+	Osteomyel.	1	- 46	1,2; 40	150/80	80/120	0,2; 51/1/15/10/21	-
		+			- 43	1,4; 60	170/80	08/104	0,8; 30/1/15/15/23	-
		+			- 5g	1,7; 59	150/105	113/150	0,1; 30/6/20/11/21	1,0
		+			- 12g	2,0; 63	160/80	92/120	0,0; 33/6/19/10/19	1
		0			- 9g	1,9; 46	140/70	48/50	0,1; 59/5/16/20/20	1
		0			- 11g	2,0; 58	150/80	51/100	0,0; 34/6/15/22/20	1
		0			- 10g	2,5; 100	150/100	75/109	0,4; 41/6/16/16/15	15
St.F.ρ	29	+	Osteomyel.	15	- 1,5g	1,4; 45	normal	42/09	3,9; 41/4/12/21/22	-
Ne.O.ρ	33	0	Osteomyel.	20	- 20g	14; 224	200/120	153/145	4,2; 54/1/29/19/18	0?
Wu.F.ρ	43	0	Osteomyel.	5	- 2g	normal	160/100	5/15	0,3; 40/6/15/17/18	-
		0			- 4g	1,8; 56	160/110	10/25	0,0; 41/1/15/19/17	-
		0			- 5g	1,4; 52	180/110	10/20	0,0; 42/6/16/16/20	15,15
Re.A.ρ	25	++	Osteomyel.	1	- 10g	normal	normal	155/150	4,5; 19/1/21/25/24	0
		++			- 17g	3,9; 66	normal	144/150	4,0; 19/1/23/22/27	0
St.W.ρ		0	Osteomyel.	23	ja	?	?	?	?	?
Op.W.ρ		0	Osteomyel.	?	1,00	?	?	?	?	?

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Pö.E.♂	29	+	cav.Ltbc.	+	0	?	150/90	120/141	?	00,5,D
Ru.A.♀	30	+++	cav.Ltbc	+	17	normal	normal	93/124	?	M,00,E,D
Da.G.♂	62	+++	cav.Ltbc	+++	29	2,4; 31	normal	121/120	4,2; 21/12/25/20/10	MM,00,E,D
Le.H.♂	41	+++	cav.Ltbc	++	12	normal	normal	120/140	3,4; 20/9/39/19/14	00,E,D
Br.F.♂	39	++	Ltbc.	+	14	2,5; 57	erniedr.	150/155	0,1; 17/0/19/22/30	LL
		+++		+++		19; 520	erniedr.	105/195		MM,D
We.H.♂	38	+	cav.Ltbc	+++	20	normal	normal	100/104	0,2; 25/0/20/20/25	L,0
B..G.♂	52	+	Ltbc	+	26	?	normal	114/152	7,7; 50/0/15/12/21	-
			(ausgeheilt)							
Ma.F.♂	40	0	tb.Osteom.	+	29	2,1; 40	210/140	5/10	0,1; 47/8/12/14/19	-Nierenart.- stenose
Ro.W.♀	34	0	tb.Osteom.	0	14	2,0; 57	zeitweilig erhöht	34/?	?	L,M,0
Br.M.♂	64	+	chr.Bronch.	+	15	normal	100/90	74/110	2,0; 30/10/17/22/21	00
Re.K.♂	69	0	chr.Bronch.	++	15	1,2; 100	normal	148/151	6,9; 36/9/23/15/14	L,0
La.H.♂	50	0	chr.Bronch.	+	?	1,0; 70	100/60	110/150	4,0; 31/6/26/20/17	L,00
		0		+		7,6; 100	80/60		3,8; 20/9/27/15/29	00,E,D
Tr.R.♂	63	0	chr.Bronch.	+	20	normal	normal	39/119	3,9; 36/5/28/11/14	00
Dr.F.♂	52	0	chr.Bronch.	+	20	2,1; 50	normal	22/45	3,5; 38/9/25/22/6	000
Ko.W.♂	52	0	chr.Bronch.	?	50	?	200/110	117/152	?	14,E
Se.G.♂	53	0	chr.Bronch.	+	?	normal	normal	55/46	?	L
				0					3,0; 7/20/17/10	

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
As.M. ♂	05	+++	PCP	2	-12,00	2,1;20	normal	120/142	2,0;25/11/25/10/11	L,000
Ho.u. ♀	23	+++	PCP	0	-11 g	2,3;20	normal	100/110	2,0;25/11/42/14/14	000, E
Kn.R. ♂	21	0	PCP	12	-5 g	normal	normal	120/120	2,0;21/3/15/21/29	M,0
		++	PCP	-	-2 g	2,5;102	normal	120/150	0,1;25/5/12/10/44	LLL,MM,00
Mi.R. ♀	01	+	PCP	12	-4,00	normal	105/05	111/119	? ;23/6/10/10/32	00,E,D
Au.M. ♀	20	+	PCP	/	-10,00	normal	normal	120/130	0,0;25/5/15/11/59	L,00
Ca.J. ♀	20	++	Psoriasis arthropath.	4	-14 g	13;140	normal	120/131	5,2;21/15/21/21/16	LL,0,D
Br.R. ♂	20	+	M.Bechterew	5	-11 g	normal	140/100	125/110	2,0;40/25/15/10	00
Jt.S. ♂	22	++	M.Bechterew	20	-10 g	1,4;22	120/25	122/125	0,2;28/3/10/13/30	00
Ol.T. ♂	20	++	M.Bechterew Ileit.term.	4	-12,00	normal	normal	122/141	2,5;25/11/29/25/10	L,000,D
Sch.K. ♀	21	0	M.Fetty	12	-1,25g	1,9;200	normal	110/141	1,2;25/5/5/-2/24	MM,MM, E
Fr.R. ♀	2	+++	M.Jilli	3	-2,00	? ; 20	normal	124/130	4,4;22/10/22/14/12	MM,MM,0
He.H. ♂	22	+++	Endocard. rheum.	11	-12,00	15; 250	normal	140/150	2,4;-2/14/22/21/10	0
Sz.H. ♂	41	0	Nieren- abscess?	20	-0 g	normal	normal	100/109	4,9;20/2/25/25/11	0
Mu.E. ♂	40	++	Residivier. Pyelonephr.	8	-9 g	0,7;100	normal	120/153	2,9;49/11/10/10	0,2,D
We.I. ♀	20	0	Ileit.term.	5	-12,00	2,1;76	erniedr.	124/142	4,0;15/3/23/24/20	L,M,000,L,D
Ke.J. ♂	22	0	Fistel	15	-	normal	145/90	7/17	1,0;55/11/3/15/11	LL,M
Ca.G. ♀	47	0	chr.Cholang Paraprotein	2	opal	normal	normal	50/94	8,0;25/5/10/16/34	LLL
		+	Paraprotein	?	opal	normal	normal	44/18	8,0;25/5/10/16/34	LLL,M
Sch.G. ♂	07	0	β-Glob.ämie	?	ja	? 1,1;22	? normal	? 110/155	2,7;25/11/15/38/15	? L,0

PATIENTENVERZEICHNIS

2) Patienten mit perinodulärer Amyloidose

Legende:

Spalte 1 : Name des Patienten, abgekürzt, und Geschlecht
(männlich - ♂, weiblich - ♀) .

Spalte 2 : Alter des Patienten.

Spalte 3 : Histologischer Befund in der Reihenfolge :
Bindegewebe der Mucosa, Bindegewebe der Submucosa,
perivaskuläres Bindegewebe, Sarkolemmen der
Muscularis mucosae.
+ - ++: generalisierter Befall
+ - +++: lokalisierter Befall

Spalte 4 : Klinische Manifestation der Amyloidose.

Spalte 5 : Ausmaß der Proteinurie in ‰ n.Esbach bzw.
tägliche Eiweißausscheidung in Gramm.

Spalte 6 : Leber- und Milzgröße :

L - LL - LLL : leichte - mäßige - ausgeprägte
Lebervergrößerung

M - MM - MMM : leichte - mäßige - ausgeprägte
Milzvergrößerung

Spalte 8 : Gesamteiweiß im Serum in g%; Anteil der einzelnen
Eiweißfraktionen in rel. %.

Spalte 9 : Sonstige Befunde.

..	2	3	4	5	6	7	8	9
Al.d.♀	20	+++	++	++	++	++	++	Rezidiv. Pyelonephr. BKG: allg. Niederspanng.
Al.V.♀	10	++	+	-	140/150	-,MMM	6,6; 54/3/12/15/30	
Ca.G.♀	30	0	+	0	40/50	MMM, M	8,6; 55/5/10/16/34	Plasmaz. i. Kn. Mark vermehrt; chr. Cholangitis periretikul. Amyloidose
Je.O.♀	32	++	0	0	?	L, M?	?	Lungentuberkulose
Al.H.♀	30	0	+	-	102/120	MM, -	?	Plasmaz. i. Kn. Mark vermehrt
Bu.H.♀	71	0	0	+	45/?	MMM, -	7,4; 51/6/14/15/34	
Hc.H.♀	30	0	+	0	100/126	MMM, -	?	Chr. Hepatitis, Alkohol- abusus, Parästhesien.
Th.G.♀	14	+	+++	+++	40/74	MMM, -	6,6; 42/4/12/10/32	BKKG: Niedervoltage Purpura, Makroglossie
Bu.H.♀	23	++	++	+	?	?	?	Leichte Deblitas
Gr.H.♀	30	++	+++	+	52/68	M, -	?	Dysplast. Konstitut. Typ spastische Zeichen
Ra.F.♀	23	++	++	+	115/160	M, M	7,5; 51/6/15/12/33	Purpura; spastische Zeichen; Opticusatrophie Kreatinin: 2, 2mg %
Lä.F.♀	60	+	+	+	5/15	MM, -	5,9; 50/5/15/15/17	Lokalisation i. Bein, re. Arm, re. Thoraxseite
Bo.I.♀	30	+	+	+	5/15	-.-	7,5; 53/7/10/15/30	Thromboseneigung

Den folgend angeführten Ärzten und Kliniken danke
ich für die Überlassung klinischer Daten :

Dr.Kiessling
Kreis Krankenhaus Brackenheim

Prof.Dr.H.Krause
Chirurgische Universitätsklinik Freiburg

Prof.Dr.H.Sarre
Medizinische Universitätspoliklinik Freiburg

Prof.Dr.G.Schettler
Medizinische Universitätsklinik Heidelberg

Prof.Dr.Plügge
Medizinische Universitätspoliklinik Heidelberg

Dr.Hofer
Kreis Krankenhaus Kempten

Prof.Dr.R.Gross
Medizinische Universitätsklinik Köln

Dr.D.Esch
Krankenhaus Lahr

Prof.Dr.W.Hoffmeister
1. Medizinische Klinik Mannheim

Dr.Becker
2. Medizinische Klinik Mannheim

Prof.Dr.R.Zenker
Chirurgische Universitätsklinik München

Dr.U.Gessler
4. Medizinische Klinik Nürnberg

Dr.K.H.Helfferich
Kreiskrankenhaus Sinsheim

Dr.Schloss
Städtisches Krankenhaus Spandau

Prof.Dr.H.Ott
Bürgerhospital Stuttgart

Prof.Dr.H.Dennig
Karl-Olga-Krankenhaus Stuttgart

Prof.Dr.G.Seybold
Robert-Bosch-Krankenhaus Stuttgart

Prof.Dr.Bethke
Universitätskinderklinik Tübingen

Prof.Dr.F.Henl
Medizinische Universitätspoliklinik Tübingen

Prof.Dr.F.Mleczoch
Wilhelminenspital Wien

Dr.Ratti
Medizinische Universitätspoliklinik Zürich

LITERATURVERZEICHNIS

- .) ABRAHAMSEN, J. : Systemic Reactions Following Intravenous Administration of Congo Red.
Nord.Med.36:475 (1961)
- 2) BARGMANN, W. : Histologie und mikroskopische Anatomie des Menschen
S.336 (1959)
- 3) - : Histologie und mikroskopische Anatomie des Menschen
S.450-459 (1959) und S.474
- 4) BENNHOLD, H. : Über die Ausscheidung intravenös einverleibter Farbstoffe bei Amyloidkrankten.
Verh.Dtsch.Ges.inn.Med.24:519-515 (1922)
- 5) - : Eine spezifische Amyloidfärbung mit Kongorot.
Munch.Med.Wschr.:44 : 1537-1538 (1922)
- 6) - : über die Ausscheidung intravenös einverleibten Kongorotes bei den verschiedensten Erkrankungen, insbesondere bei Amyloidosis.
Dtsch.Arch.klin.Med. 142:32-40 (1925)
- 7) BLUM, A. und SOHAR, E.: The Diagnosis of Amyloidosis.
Lancet 1:721-724 (1962)
- 8) BOCK, H.E. und MÜLLER, A.G.: Klinische Studien zur Bennischenden Kongorotprobe.
Med.Klin.23: 1600-1604 (1955)
- 9) BRIGGS, G.W. : Amyloidosis.
Ann.Int.Med. 22:945-957 (1961)
- 10) BRODY, I.A., WERTLAKE, P.T. und LASTER, L.: Causes of Intestinal Symptoms in Primary Amyloidosis.
Arch.Int.Med. 113:512-516 (1964)
- 11) CAESAR, R. : Die Feinstruktur von Milz und Leber bei experimenteller Amyloidose.
Zschr.Zellforsch.52:655-665 (1960)
- 12) CATHCART, E.S. und COLENS, A.S.: Evans Blue as a Diagnostic Test for Amyloidosis.
Arch.Int.Med.112:675-681 (1962)

- 13) COELHO, E. und PIMENTEL, J.C.: Die primäre Amyloidose des Herzens.
Ciba-Symposium 10:2-12 (1962)
- 14) COHEN, A.S. und CALKINS, E.: Elektron Microscopic Observations on
a Fibrous Component in Amyloidosis of Divers Origins.
Nature 183:1202-1203 (1959)
- 15) DAHLIN, D.G.: Classification and General Aspects of Amyloidosis.
Med.Clin.N.Amer. 34:1107-1111 (1950)
- 16) DIVRY, A.: zitiert bei MISSMAHL und HARTWIG ⁴³⁾
- 17) DIXON, A.S.J., RAMCHARAN, S. und ROPES, M.W.: Rheumatoid Arthritis.
Dye Retention Studies and Comparison of Dye and
Radioactively labelled Red Cells Methods for
Measurement of Blood Volume.
Ann.Rheum.Dis. 14:51 (1955)
- 18) ENNEVAARA, K. and OKA, M.: Amyloidosis in Ankylosing Spondylitis.
Ann.Rheum.Dis. 22:336-341 (1963)
- 19) FINDLEY, J.W.Jr. and ADAMS, Wr.: Primary Systemic Amyloidosis
Simulating Constrictive Pericarditis; with
Steatorrhea and Hyperesthesia.
Arch.Int.Med. 81:342-351 (1940)
- 20) GAFNI, J. and SOHAR, E.: Rectal Biopsy for the Diagnosis of Amyloidosis.
Am.J.Med.Sci. 240:332-336 (1960)
- 21) GAFNI, J., MISSMAHL, H.P., HELLER, H. und SOHAR, E.: The Basis of a New
Classification of Amyloidosis.
Proc.Tel-Hashomer Hosp. 1:73-76 (1962)
- 22) - " " " :Amyloidosis: Its Differentia-
tion into Peri-Reticulin and Peri-Collagen Types.
J-Path, Bact. 1:15-34 (1964)
- 23) GIESEKING, R.: Mesenchymale Gewebe und ihre Reaktionsformen im
elektronenoptischen Bild.
Veröff.morph.Path.Heft 72 (1966)
- 24) GORDIN, R.: Om Amyloidosis vid kroniska, icke suppurativa ledaffek-
tioner. Nord.Med. 11:2610-2620 (1941)
- 25) GREEN, P.A., HIGGINS, J.A., BROWN, A.L., HOFFMANN, A.N. and
SOMMERVILLE, R.L.: Amyloidosis: Appraisal of Intubation
Biopsy of the Small Intestine in the Diagnosis.
Gastroenterology 41:432-456 (1961)

- 26) HARMON, P.H. und KERNWEIN, G.: Utility of Congo Red Test in Diagnosis and Differential Diagnosis.
Arch.Int.Med. 70: 416-453 (1942)
- 27) HASHIMOTO, K. and LEVER, W.F.: Lichen Amyloidosis. Histochemical and Electronmicroscopic Studies.
J.Invest.Dermatology. 45:204-219 (1965)
- 28) HÄLLÉN, J. und RUDIN, R.: Peri-Colagenous Amyloidosis.
Act.Med.Scand. 179:403-499 (1966)
- 29) HELLER, H., SOHAR, E., GAFNI, J. und HELLER, J.: Amyloidosis in Familial Mediterranean Fever.
Arch.Int.Med. 107: 539-550 (1961)
- 30) HEPTINSTALL, R.H. und JOEKES, A.M.: Renal Amyloid.
A Report on Eleven Cases proven by Rectal Biopsy.
Ann.Rheum.Dis. 19:126-134 (1960)
- 31) HORTA, J. da SILVA : Pathologische Anatomie der portugiesischen Paramyloidosefälle mit besonderer Bevorzugung des peripheren Nervensystems.
Gazeta Medica portuguesa 2:678-699 (1956)
- 32) JAGOBI, M. und GRAYZEL, H.: Generalized Secondary Amyloidosis.
J.Mount Sinai Hospital 4:359-363 (1945)
- 33) JANIGAN, D.T. Experimental Amyloidosis. Structural Relationships of Amyloid and Reticulin in Tissue Sections and in Isolated Preparations.
Am.J.Path. 42:657-678 (1966)
- 34) JARNUM, S.: A New Diagnostic Test in Amyloidosis.
Lancet 1:1007 (1960)
- 35) JARNUM, S. und LARSEN, O.A.: The Evans Blue Test in Amyloidosis.
Scand.J.Clin. and Lab.Invest. 17:287-294 (1965)
- 36) KYLE, R.A., SPENCER, R.J. and DAHLIN, D.C.: Value of Rectal Biopsy in the Diagnosis of Primary Systemic Amyloidosis.
Am.J.Med.Sci. 251:501-506 (1966)
- 37) LANG, J., PICHLMAIER, H. und GRILL, W.: Die Blutgefäßversorgung des Duodenums und ihre klinische Bedeutung.
Morph.Jahrb. 104:88-124 (1963)
- 38) LINDSAY, S.: Primary Systemic Amyloidosis with Nephrosis.
Am.J.Med. Sci. 4:765-772 (1948)
- 39) MARTIN, J.H., BROWN, A.L. and DAUGHERTY, G.W.: Renal Amyloidosis: a Biopsy Study.
Am.J.Med.Sci. 251:129-132 (1960)

- 40) MATTHEWS, W.H. : Primary Systemic Amyloidosis.
Am.J.Med.Sci. 228:317 (1954)
- 41) MISSMAHL, H.P.: Die im Amyloid vorkommende Doppelbrechung.
Acta Anat. 25:73-77 (1955)
- 42) - :Polarisationsoptischer Beitrag zur Kongorotfärbung
des Amyloid.
Z.wiss.Mikrosk.63:133-139 (1957)
- 43) - :Doppelbrechung der retikulären Faser und sich
hieraus ergebender Nachweis von gerichtet eingela-
gerten Lipoiden in die retikuläre Faser.
Z.Zellforsch.45:612-619 (1957)
- 44) - :Welche Beziehungen bestehen zwischen den verschie-
denen Formen der Amyloidose und den Bindegewebs-
fasern ?
Verh.dtsch.Ges.Inn.Med. 65:439-442 (1959)
- 45) - :Rektumbiopsie zum Nachweis der Amyloidose.
Dtsch.med.Wschr.88:1783-1785 (1963)
- 46) MISSMAHL, H.P.: Diagnose einer primären perikollagenen Amyloidose
mit Hilfe der Rektumbiopsie.
Dtsch.med.Wschr.89:122-124 (1964)
- 47) MISSMAHL, H.P., DELANK, H.W., KOCH, G., KONN, G., und SUVELAK, K.:
Familiäre Amyloidneuropathie Typus Wohlwill-Corino-
Andrade.
Ärztl.Forsch. 19:401-416 (1965)
- 48) MISSMAHL, H.P. und HARTWIG, M.: Polarisationsoptische Untersuchungen
an der Amyloidsubstanz.
Virch.Arch.path.Anat. 324:489-508 (1953)
- 49) MISSMAHL, H.P. und HARTWIG, M.: Polarisationsoptische Untersuchungen
über die Beziehungen zwischen Drusen und Fibrillen-
veränderungen im Gehirn bei Alzheimerscher Erkrankung
und drusenartigen Ablagerungen amyloider Substanz
in anderen Organen.
Dtsch.Zschr.Nervenheilk.171:173-180 (1954)
- 50) MISSMAHL, H.P. und SIEBNER, H.: Chromosomenuntersuchung bei familiärer
perikollagener Amyloidose.
Dtsch.med.Wschr.90:1002-1005 (1965)
- 51) MOSCHCOWITZ, E.: The Clinical Aspects of Amyloidosis.
Ann.Int.Med. 10:73-88 (1936)

- 52) NILSSON, S.E. and Floderus, S.: Nine Cases of Hereditary and Non-hereditary Periodic Diseases.
Act.Med. Scand. 175: 341-346 (1964)
- 53) PARKINS, R.A. and Bywaters, E.G.L.: Regression of Amyloidosis Secondary to Rheumatoid Arthritis.
Brit.Med.J. 1:536-540 (1959)
- 54) ROMHANYI, G.: zitiert bei MISSMAHL und HARTWIG ⁴⁸⁾
- 55) ROSENBLATT, M.B.: Amyloidosis and Amyloid Nephrosis.
Am.J.Med.Sci. 186:558 (1933)
- 56) SCHEURLEIN, P.G.: Die zeitliche und qualitative Dynamik der experimentellen Dysproteinämie: Dysproteinämie bei entzündlichen und nichtentzündlichen Vorgängen
Plasma 2:209-226 (1954)
- 57) SCHNEIDER, G.: Über die Pathogenese der Amyloidose.
Ergebn.Allgem.Path.und path.Anat.44:1-102 (1964)
- 58) SCHNEIDER, G.: Das Bluteiweißbild bei experimenteller Amyloidose.
Virch.Arch.317:26-33 (1949)
- 59) SCHOLTEN, J.H., VEEGER, W., TEN THIJE, O.J., MANDEMA, E.:
Diagnostiek van amyloidosis door middel van biopsie, met name rektumbiopsie.
Nederl.Tijdschr.Geneesk.108: 81-84 (1964)
- 60) SELIKOFF, I.J. and BERNSTEIN, I.J.: Systemic Reactions to the Intravenous Administration of Congo Red.
Quart.Bull.Sea.View Hosp. 8:131 (1946)
- 61) SELIKOFF, I.J.: Diagnosis of Generalized Amyloidosis by the Congo Red Test. Am.J.Med.Sci. 213:719-727 (1947)
- 62) SENN, H.J., HEILIGER, H.J., BURKI, H., und RIEDER, W.: Zur klinischen Diagnose der Amyloidose.
Schw.Med.Wschr.96:1363-1374 (1966)
- 63) STAUFFER, M.H., GROSS, J.B., FOULK, W.T. and DAHLIN, D.C. : Amyloidosis: Diagnosis with Needle-Biopsy of the Liver in eighteen Patients.
Gastroenterology 41: 92 (1961)
- 64) STEMMERMANN, M.G. and AUERBACH, O.: The Value and Limitations of Congo Red Test for Amyloidosis.
Am.J.Med.Sci.208:305-309 (1944)
- 65) SYMMERS, W.St.C.: Primary Amyloidosis: A Review.
J.Clin.Path. 2:187-211 (1956)

- 66) TEILUM, G.: Cortisone-Ascorbic Acid Interaktion and the Pathogenesis of Amyloidosis. Mechanism of Action of Cortisone on Mesenchymal Tissue.
Ann.Rheum.Dis. 11:119 (1952)
- 67) TERBRÜGGEN, A.: Zwei Grundformen der allgemeinen Amyloidose, mit besonderer Berücksichtigung der Amyloidniere und Nephrose.
Virch.Arch.path.Anat. 315:250 (1948)
- 68) TRIEGER, N., COHEN, A.S. and CALKINS, E.: Gingival Biopsy as a Diagnostic Aid in Amyloid Disease.
Arch.Oral.Biol.: 1:187-192 (1959)
- 69) UNGER, P.N., ZUCKERBROD, M., BECK, G.J. and STEELE, J.M.:
Study of the Disappearance of Congo Red from the Blood of Non-Amyloidotic Subjects and Patients with Amyloidosis.
J.Clin.Invest. 27:111 (1948)
- 70) ZIPRKOWSKI, L. und SOHAR, E.: Stoffwechselerkrankungen und Hauterscheinungen.
P.272-280 in: "Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten", Ergänzungswerk Band 7 : Vererbung von Hautkrankheiten.

Lebenslauf

Am 19.9.1939 wurde ich, Erika Busche, als erstes von drei Kindern des Arztes Hans-Heinrich Busche und seiner Ehefrau Ursula, geb.Kempf, in Hannover geboren. Nach dem Besuch der Volksschule trat ich im Frühjahr 1949 in die Sophienschule Hannover ein. Im Sommer 1956 wurde ich wegen eines Umzuges nach Hameln auf die dortige Viktoria-Luise-Schule umgeschult, an der ich im Frühjahr 1959 die Reifeprüfung ablegte.

Mein vorklinisches Studium verbrachte ich in Freiburg und Marburg. Während des klinischen Studiums besuchte ich die Universitäten von Hamburg, Montpellier und Tübingen. Ende Januar 1966 bestand ich das Medizinische Staatsexamen in Tübingen. Anschließend war ich ein halbes Jahr als Medizinalassistentin an der dortigen Medizinischen Universitätsklinik angestellt.

